

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen
Komm.-Direktor: Prof. Dr. K. Denecke

Statistik über die Prophylaxe der postoperativen Thromboembolie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

vorgelegt von
Herbert Nolte aus Nürnberg
1955

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen
Komm.-Direktor: Prof. Dr. K. Denecke

STATISTIK ÜBER
DIE PROPHYLAXE
DER
POSTOPERATIVEN
THROMBOEMBOLIE

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen

vorgelegt von Herbert Nolte aus Nürnberg

1955

1. Referent: Prof. Dr. K. Denecke
2. Referent: Prof. Dr. C.M. Hasselmann
Dekan: Prof. Dr. C. Korth



Tag der mündlichen Prüfung: 1. Oktober 1955

A. Einleitung

Die Ergebnisse des Chirurgen in seiner operativen Behandlung wurden stets beeinträchtigt durch zwei Momente in Gestalt zweier interkurrierender Krankheitsbilder, deren oft lebensbedrohende Auswirkungen therapeutisch und prophylaktisch bislang nur wenig beherrscht werden konnten. Es sind dies die hypostatistische Pneumonie und die postoperative Thromboembolie.

Seit der Einführung der Sulfonamide und Antibiotica in die Therapie hat die hypostatistische Pneumonie ihren großen Schrecken verloren. Anders liegen die Verhältnisse auch heute noch bei der postoperativen Thromboembolie.

Seit Jahren werden Antithrombotica angewandt, deren prophylaktische Wirksamkeit erwiesen ist; jedoch zeigen sich in Statistiken Unterschiede in der Größe der Wirksamkeit.

Auf Anregung von Prof. Denecke wird in dieser Arbeit die Anwendung und Wirksamkeit der Antithrombotica und insbesondere des Venostasins in den Jahren 1952 und 1953 bei allen operativ behandelten Fällen an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen statistisch erfaßt und einer Kritik unterzogen.

B. Aus der Literatur

a. Zur Thrombogenese.

Bereits den griechischen Ärzten der Antike dürfte wohl das klinische Bild der Embolie, der "Lungenschlag", bekannt gewesen sein (S c h l e v o g t , 1). Sie vermochten jedoch wegen Fehlens anatomischer und physiologischer Kenntnisse dies nicht zu deuten, denn es war gerade die Erfahrungsheillehre des H i p p o k r a t e s, die sich mit dem Kranken selbst, kaum aber mit Studien scheinbarer Hilfswissenschaften befaßte. Die alexandrinische Medizin besaß Kenntnisse auf diesen Gebieten, doch vermochte sie jenes Bild wegen Fehlens der Lehre vom Blutkreislauf nicht in seinen pathologisch-anatomischen und dynamisch-funktionellen Eigentümlichkeiten auszudeuten. Dies blieb erst dem vorigen Jahrhundert durch V i r c h o w und später A s c h o f f , W e i d e m a n n , R e h n und anderen vorbehalten.

Zur Frage der Thrombogenese seien zunächst die unbedingt notwendigen Faktoren, die gerinnungsfördernden Faktoren und schließlich die auslösenden Faktoren betrachtet.

Die erste Notwendigkeit zum Zustandekommen einer Thrombose ist die Blutgerinnung. Das klassische Gerinnungsschema, das M o r a w i t z vor 50 Jahren angab, hat im Prinzip auch heute noch Gültigkeit. Danach werden zwei Phasen der Gerinnung unterschieden: die Entstehung von Thrombin aus Prothrombin durch Thrombokinase unter Gegenwart von Calciumionen und die Umsetzung von Fibrinogen durch Einwirkung von Thrombin in Fibrin.

Prothrombin wird nach N o l f und W a r n e r unter Mitwirkung von Vit. K in der Leber gebildet. Der Prothrombin-Blutspiegel wurde von Q u i c k

(2) physiologischerweise als innerhalb enger Grenzen befunden. Abnahme des Spiegels bei degenerativen Lebererkrankungen wurden von R e h n (3) nachgewiesen. K ü c h m e i s t e r (4), I v y und R o t h (5) und K o l l e r , A r m e n t a n o und G e h e r (6) leiten daraus eine Leberfunktionsprobe ab.

T h r o m b o k i n a s e (M o r a w i t z) (Thrombokin (L e n g g e n h a g e r), Thrombozym (N o l f), Zytozym (B o r d e t), Thromboplastin (H o w e l l und andere)), ein gerinnungsaktives Zellferment, das nach M o r a w i t z hauptsächlich aus den Thrombozyten stammt, nach neueren Forschungen aber wahrscheinlich in den meisten Geweben vorhanden ist (Gewebs-thrombokinase), scheint nach W o e h l i s c h (7) zunächst in einer inaktiven Form vorzuliegen. Erst bei Berührung mit einem Fremdkörper geht diese in die aktive Form über. Die Ansichten über die chemische Struktur sind keineswegs einheitliche. Nach H o w e l l handelt es sich um ein Phosphatid, nach M o r a w i t z um ein Nucleoproteid, während L e n g g e n h a g e r die Ansicht vertritt, daß bei der Thrombokinase ein eiweißähnlicher, thermostabiler Körper ohne Lipoidkomponente vorliege.

Die T h r o m b o z y t e n , die nach einer Reihe von Forschern die Hauptmenge der Thrombokinase enthalten sollen, nach anderen aber lediglich die für den Gerinnungsvorgang notwendige vergrößerte Oberfläche bilden, und wieder nach anderen den etwa fehlenden Fremdkörper zur Aktivierung der Thrombokinase darstellen, haben einen durchschnittlichen Wert von 250.000. Inwieweit sie aktiv in das Geschehen des Gerinnungsablaufes eingreifen, ist also nicht völlig geklärt. Fest steht (A p i t z , 8), (M a r x und B a y e r l e , 9), daß die Agglutination der Thrombozyten und das Haften an der Gefäßwand eine Folge bereits abgelaufener Gerinnungsvorgänge sind. A p i t z spricht von "Oberflächengerinnung" und versteht darunter die molekulare Profibrinschicht, die über

den Plättchen liegt. Nur Agglutinationsanhäufungen von Thrombozyten vermögen eine ausreichende Schranke dem unter Druck stehenden andrängenden Blut und seinen Korpuskularteilchen entgegen zu setzen, nicht aber ein loses Gespinnst von Fibrinmaschen allein.

Physiologischerweise hat der Calciumspiegel einen Wert von 11 mg%. Davon liegen 8 - 9 mg% in Komplexsalzbindungen fest, während nur der weitaus kleinere Teil ionisiert und damit katalytisch im Sinne einer Thrombinsynthese wirksam ist. Dies ist leicht nachzuweisen durch quantitative Zugabe von Natriumcitrat zu 2 mg% Calcium. Dabei bildet sich eine gelöste nicht ionisierte Komplexsalzverbindung des Calcium.

Wesentlich ist die Funktion des Antithrombinfaktors in der ersten Gerinnungsphase. Der Antithrombinfaktors, der seinen konkreten Ausdruck im Heparin findet, unterwirft das neu gebildete Thrombin einem ständigen Abbau. Damit dürfte er eine Schutzfunktion gegen eine Anreicherung an Thrombin darstellen. Heparin wurde von Howell an der Leber isoliert, jedoch dann auch in anderen Organen gefunden. Es konnte nachgewiesen werden, daß Heparin die aktive, an Serumalbumin gebundene Form des Thrombin in die weitgehend inaktive, an Seroglobulin gebundene Form überführt. Es ist daher gut erklärlich, wieso bei konsumierenden Erkrankungen - wie schweren Infekten und neoplastischen Erkrankungen, wo ja eine Verschiebung des Albumin - Globulin - Quotienten nach der Seite der Globuline vorliegt, die sich in beschleunigter Senkungsreaktion, elektrophoretisch oder durch spezifische chemische Reaktionen nachweisen läßt - eine Abnahme der Antithrombinfunktion eintritt.

In der zweiten Phase der Blutgerinnung erfolgt die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen unter Einwirkung von Thrombin.

Fibrinogen ist ein im Plasma nach der klassischen Methode der Makro-Elektrophorese nach **Tissellius** nachweisbarer Eiweißkörper, der als γ - Fraktion zwischen β - und α - Globulin steht. Die Umwandlung in Fibrin ist eine Fermentkatalyse und besteht in Denaturierung, wobei Profibrin in kolloidalem Zustand ist.

Hayem (10) wies als erster die Notwendigkeit des Vorhandenseins von Thrombozyten für die **Retraktion** des Blutkuchens nach. Bei diesem Vorgang wird Serum aus den Maschen des Fibrinnetzes durch Kontraktur der Fibrinfäden ausgepreßt. **Matis** spricht hier von einer dritten Phase der Blutgerinnung.

Als unbedingt notwendige Faktoren zur Thrombogenese können alle Glieder in der Reihe der an der Blutgerinnung beteiligten Stoffe angesehen werden. Nur eine intakte Blutgerinnung schafft die Voraussetzung zur Entstehung einer Thrombose.

Bei der Betrachtung der thrombosebegünstigenden Faktoren wird zweckmäßigerweise unterschieden zwischen der Bildung des Thrombuskopfes und -schwanzes.

Die Faktoren, die in ihrer Gesamtheit zur Bildung des weißen Thrombuskopfes führen, der hauptsächlich aus Fibrin, Leukozyten und Thrombozyten besteht, sind im wesentlichen folgende (**Mohr**, 11):

- Örtliche Gefäßwandveränderungen
- Örtliche Strömungsveränderungen
- Örtliche Erhöhung der Gerinnungsneigung
- Allgemeine Plättchenagglutinabilität

Bei Bestehen ausgedehnter Verizen ist der Zusammenhang der Endothelien mehr oder weniger gestört. Dies begünstigt nach **Koßmann** (12) das Freiwerden von Gewebsthrombokinase. **Metzger** und **Spieler** (13) berichten bei varikösen Erweiterungen über Endothelschäden, die zu Einlagerungen von Eiweißstoffen von angeblich

potentiellen Allergencharakter (Dietrich) führen, und somit einen wichtigen Faktor der Thrombogenese darstellen. Weiter können Endothelschäden durch Verabreichung von Dicumarinen (Krohm, 14), oder auf rein chemischem Wege (Transfusion) hervorgerufen werden.

Ausführliche Versuche von Schoele und Mattis (15) zeigen die Strömungsverhältnisse des venösen Rückflusses an varikösen Beinen. Es werden Strömungsverlangsamungen von ganz erheblichen Werten beobachtet. Solth (16) konnte nachweisen, daß "die Frequenz der Thrombosevorkommen besonders von dem Vorhandensein von Varizen beeinflusst wird". Entsprechend liegen die Verhältnisse bei Strömungsverlangsamung nach Operationen und überhaupt bei Bettlägerigkeit. Aschoff (17) wies auf die Bedeutung des Blutstromes und die Strömungsverringerung desselben für die Thrombogenese hin. Er wies nach (18), daß es vor allem die Stellen plötzlicher Strömungsverlangsamung sind, welche eine Agglutination der Thrombozyten fördern. Ferner weist er auf Orte vermehrter Wirbelbildung hin, wie sie vor allem an den Venenklappen bestehen. Der Vergleich mit der Bildung einer Sandbank wird von Aschoff wiederholt gebracht.

Eine Erhöhung der Gerinnungsneigung kommt vornehmlich in einer Erhöhung des Prothrombinspiegels auf Werte über 100 (normal 80 - 100) zum Ausdruck. Der Grund, weshalb erhöhte und sogar extrem hohe Werte durchaus nicht immer thrombogenetisch wirksam sein müssen, ist in einer Unterschwelligkeit der übrigen Faktoren und deren Summe zu suchen. Prothrombinspiegelerhöhung tritt insbesondere postoperativ und in der Schwangerschaft auf. - Ob erhöhte Thrombozytenzahl einen thrombosebegünstigenden Faktor darstellt, ist unstritten. Fest steht, daß bei Thrombosen dieser Wert stets erhöht ist, was jedoch nicht unbedingt Ursache zu sein braucht, sondern auch Folge der Thrombose sein kann.

Eine gesteigerte Plättchenagglutination wird, welche Bedeutung den Thrombozyten im Einzelnen nun auch im Geschehen des Gerinnungsablaufes zukommen mag, sich stets weiterhin gerinnungsfördernd auswirken. Wright (19) stellt nach Operationen und Geburten vermehrte Haftfähigkeit von Thrombozyten an Gefäßwandungen fest.

Nur nachdem sich ein weißer Thrombuskopf (Abscheidungsthrombus) gebildet hat, kann eine Thrombose zu Stande kommen, d.h. der rote Thrombusschwanz (Gerinnungsthrombus) kann stets nur Folge des ersteren sein. Die Entstehung des Schwanzteiles ist ein reiner Gerinnungsvorgang, er geht auch noch vonstatten, wenn die initiale Thrombose-
neigung, etwa in ausgesprochener Gerinnungsvale-
nz bestehend, aufgehört hat zu bestehen. Wenn einmal der Thrombo-
sierungsvorgang durch einen der genannten Faktoren ins
Rollen gekommen ist, so lassen sich durch quantitative
Messungen von Komponenten des Gerinnungssystems (Pro-
thrombinspiegelbestimmung) lediglich Aussagen machen über
den Grad der N e i g u n g, einen Abscheidungsthrom-
bus weiter wachsen zu lassen (Marx und Bayerle,
9).

Thromboseauslösende Faktoren sind hochgradige Strömungs-
verlangsamung und Stase. Die auf diese Weise entstehende
Übersäuerung und Hypoxämie aktiviert Thrombokinasen, setzt
Schäden an Gefäßendothelien und hemmt den Antithrombin-
faktor.

Es sei hier ferner auf den sicherlich nicht unbedeutenden
Einfluß meteorologischer Störungen hingewiesen
(Berg, 20). Mohr (11) konnte eine Häufung von
Emboliefällen bei Frontendurchzug nachweisen. Er fand
mehrere Fälle von Duplikation und Multiplizität. R a e t -
t i g und N e h l s (12) weisen ebenfalls einen embol-
ieauslösenden Einfluß von Kalt- und Warmfrontendurchzug
nach.

Es ist bei all dem bisher Gesagten natürlich zu bedenken, daß die genannten Faktoren, soweit sie thrombosebegünstigend sind, keineswegs lückenlos auftreten müssen. Es genügt, daß die Summe einzelner begünstigender Faktoren einen bestimmten Schwellenwert erreicht und überschreitet. Dabei wäre zu beachten, daß die einzelnen Faktoren keineswegs in ihrem thrombosebegünstigenden Potential gleichwertig sind; die wichtigeren dürften Strömungsverlangsamung und Plättchenagglutinabilität sein.

Dew (22) kommt klinisch, röntgenologisch und pathologisch-anatomisch zu dem Schluß, daß intravasale Thrombosierung weit häufiger auftritt, als diagnostiziert wird. Etwa 40% embolischer Lungenkomplikationen stellen sich nach seinen Beobachtungen ohne vorher diagnostizierte Thrombose ein.

Die Auslösung einer Thrombose müssen wir als ein Geschehen betrachten, welches u.a. durch ernährungsbedingte Momente gesteuert wird (Bras und Sandritter, 23), (Mohr, 11), Abhängigkeit von einer konstitutionellen Komponente zeigt, sowie meteorologischen Einflüssen unterliegt (Mohr), im übrigen aber von einer Vielzahl von Zufälligkeiten abhängt, die nicht bekannt sind.

b. Zur Thromboseprophylaxe

Seit Jahren werden Antithrombotica angewandt. Es handelt sich hierbei um Präparate, deren Anwendung auf zwei völlig verschiedenen Wirkungsmechanismen basiert. Einerseits handelt es sich um die Antikoagulantien, die je nach Präparat therapeutisch oder prophylaktisch oder in beider Weise verwendet werden. Außerdem sind ein vitamin-B₃-haltiger Roßkastanienextrakt, Venostasin, etc. Die Wirkung soll auf einer Tonisierung der Gefäßwandung und einigen anderen, noch zu beschreibenden Wandveränderungen im Sinne eines antithrombotischen Effektes beruhen.

Über die Prophylaxe und Therapie mit Antikoagulantien ist zu sagen, daß es sich hierbei um gerinnungshemmende Stoffe handelt, die auf dem Wege einer Verhinderung anomaler Gerinnung antithrombotisch wirken. Dies wird erreicht entweder durch Verminderung gerinnungsfördernder Stoffe des Blutgerinnungsmechanismus (durch Gaben von Dicumarinen) oder Zugabe gerinnungshemmender Stoffe (Heparine und Heparinoide).

Der Wirkungsmechanismus der Dicumarine (Dicumarol, Tromexan, Marcumar) greift nur in eine Phase des Gerinnungssystems über die Leber ein. Hierbei wird die Prothrombinsynthese gehemmt. Daraus ergibt sich das Auftreten einer gewissen Latenzzeit bis zum Eintritt der Wirkung.

Die Heparine und Heparinoide wirken, da sie hemmend und direkt in die Thrombin- und Fibrinbildung eingreifen, die Retraktion behindern und fibrinolytische Eigenschaften besitzen, sofort und nur kurzzeitig. Aus diesem Grunde wurden Depotpräparate geschaffen (z.B. Depot-Thrombocid).

Über Einzelheiten der Handhabung von Antikoagulantien berichten Nageli und Matis (24), sowie Rehn (3).

Bei der Anwendung der Dicumarine entstehen aber bei aller wahrzunehmenden Vorsicht nicht unerhebliche Nachteile und sogar Gefahren. Da die Leber dem Erfolgsorgan Gerinnungssystem vorgeschaltet ist, entsteht hinsichtlich Zeit und Dosis ein im Einzelfalle recht unkontrollierbarer Unsicherheitsfaktor. Durch Überdosierung können postoperative Blutungen von zum mehr zu beherrschenden Ausmaßen auftreten. Bei bestehenden Lebererkrankungen ist die Anwendung kontraindiziert. Auch setzt es Endothelschäden, sodaß auch Gefäßkrankheiten von der Anwendung auszuschließen sind. Aus diesem letzteren Grunde besteht bei Unterdosierung gerade besondere Emboliegefahr (Krohm, 14).

In der Volksmedizin ist seit langem die Roßkastanie als Heilmittel bei Varikositäten und deren Folgeerkrankungen bekannt (M a n t h e y , 25) und A r t a u l t (26) berichtete vor über 50 Jahren über die venokonstriktorische Wirkung des Roßkastanienextraktes.

Seit Jahrzehnten wird ein vitamin-B₁-haltiger Roßkastanienextrakt, Venostasin, hergestellt. Als wirksame Wirkstoffe kommen pharmakologisch Saponine und Flavone in Betracht. An Saponinen ist ein als Aescin bezeichnetes Gemisch von Aesculaglykosiden, sowie Flavone, darunter dem Quercetin nahestehende Stoffe mit flavonol-ähnlicher Nachgewiesen. Welche Rolle Saponine, Flavone und sonstige in ihrer Bedeutung noch nicht erkannte Inhaltsstoffe, sowie deren Zusammenwirken bei der Therapie mit Roßkastanienextrakt spielen, bedarf noch der pharmakologischen Klärung.

Von Vitamin B₁ wäre, wie ja bekannt, zu erwähnen, daß es auf den Wasserhaushalt regulierend einwirkt, den Abbau der Brenztraubensäure fördert und die pharmakologische Komponente des Acetylcholin im Sinne einer gefäßerweiternden Wirkung verstärkt. Brenztraubensäure wird für Schmerzen in mangelhaft durchbluteten Geweben verantwortlich gemacht. Ob die zugesetzte Vitamin-B₁-Komponente darüber hinaus die Roßkastanienextraktbestandteile in ihrer Wirkung etwa katalytisch beeinflusst, ist unbekannt. Sicher ist, daß beide Wirkstoffe sich in vorteilhafter Weise ergänzen; welche Bedeutung der einen oder anderen Komponente im Einzelfalle einzuräumen ist, wird jeweils verschieden sein (M a t i s , S c h e e l e , D o r t e n m a n n , 27).

Nach R a t s c h o w (28), K ü c h m e i s t e r (29) und G i g g l b e r g e r und K l e i b e l (30) kann nach Verabreichung von Venostasin Herabsetzung der Kapillarterreißlichkeit sowie ein permeabilitätsregulierender Effekt beobachtet werden. Letzterer wird auch von M e t z g e r und S p i e r (13) beschrieben. P e r l i c k und B ö d e c k e r (31) konnten an Hand experimenteller Untersuchungen eine kapillarabdichtende Wirkung feststellen. R a t s c h o w (28) erwähnt insbesondere die kapillarabdichtende und entzündungshemmende Wirkung des Venostasin als eine Eigenschaft, die zur Vermeidung intravasaler Gerinnungsvorgänge beiträgt (K r o h m , 14). Nach R a t s c h o w bewirkt es darüber hinaus eine Verminderung der Gerinnungstendenz

durch Steigerung der Plasma-Antithrombin-Aktivität.

Nun dürfte aber die Wirksamkeit des Präparates vielleicht sogar in besonderem Maße auf einer weiteren pharmakologischen Eigenschaft beruhen. H o o k e r t s und Z a b k a (32) fanden am Hund bei Kreislaufuntersuchungen nach Venostasin-Injektionen objektiv, durch Messungen mit der Reinschen Stromuhr, beträchtliche Mehrdurchblutung von Herz und Peripherie. Dieses Ergebnis veranlaßte sie zu der Annahme einer Wirkung über das autonome System.

Neben diesem interessanten Ergebnis über die Ansprechbarkeit des arteriellen Gefäßsystems stehen Untersuchungen zahlreicher Autoren, die sich mit der Erforschung der venösen Verhältnisse nach verschiedenerlei Gesichtspunkten bei Venostasinapplikation befassen.

Zunächst aber seien noch einmal Forschungen erwähnt, die dem Problem der Strömungsverlangsamung, einem der beiden Hauptfaktoren der Thrombogenese, gewidmet sind; sie sind gerade an dieser Stelle erwähnt, um die Wesentlichkeit einer Prophylaxe durch Venostasin, einem hämodynamisch wirksamen Präparat deutlich werden zu lassen.

Nach allen Operationen mit nachfolgender Bettruhe tritt eine ausgesprochene Strömungsverlangsamung der Blutsäule ein. S m i t h, A l l e n und C r a i g (33) wiesen bei 82% der untersuchten operierten Patienten vom 2. Tage post operationem eine Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit nach, die bis zum 10. Tage auf etwa 50% der präoperativen Werte absank. Vornehmlich betroffen sind davon die unteren Extremitäten. Diese Strömungsverlangsamung tritt nicht nur als Folge von Operationen auf, sondern ist überhaupt Folge längerdauernder Bettruhe. W r i g h t, O s b o r n und E d m o n d s (34) konnten ein Minimum der Strömungsgeschwindigkeit um den 10. bis 12. Tag nachweisen. Durch Frühaufstehen

konnte eine vergleichbare Strömungsverlangsamung hinterhalten werden. F r i m a n - D a h l (35) fand nach Operationen für die Dauer der Bettlägerigkeit Strömungsverlangsamung an den unteren Extremitäten bis zur Stase, während die oberen Extremitäten unauffällig blieben. Es sei hier ferner die hinlänglich bekannte Tatsache nochmals erwähnt, daß B o r g s t r ö m (36) 1950 an 2351 Fällen und 1951 an 2109 Fällen durch Frühaufstehen die postoperative Thromboemboliefrequenz um die Hälfte senken konnte.

Strömungsverlangsamung bis Stase dürften in erster Linie Folge eines Darniederliegens geordneter Herz- und Kreislauffunktion sein. Eine weitere Ursache ist in der durch anlagemäßige Bindegewebsschwäche bedingten Insuffizienz von Venenwandung und Klappen zu suchen. Die auch bei Herz-, Kreislauf- und Gefäßgesunden beobachteten Strömungsverlangsamungen bei längerer Bettruhe haben ihre Ursache im Fehlen des sonst stets sich auswirkenden Muskeldruckes, der die Venen auspreßt (Venenpumpe, muskuläres Herz). Dieser Faktor kommt bei den ersteren in oft geradezu verhängnisvoller Weise hinzu. Erhöhte Viskosität des Blutes sei endlich hier noch genannt. Diese ist sowohl eine Funktion der Erythrozytenzahl, auch der relativen bei Flüssigkeitsverlusten, als auch vermehrten Globulingehaltes, d.h. bei erhöhter Senkungsreaktion.

A s c h o f f (18) wies darauf hin, daß die physiko-mechanischen Einflüsse der Blutströmung in dem korallenstockartigen Aufbau des Thrombuskopfes ihren Ausdruck finden. Danach seien die Stellen plötzlicher Strömungsverlangsamung der Ort der besten Bedingungen für ein Zustandekommen innigen Kontaktes der Thrombozyten und damit deren Agglutination. Daneben sind es nach A s c h o f f die Stellen vermehrter Wirbelbildung, wie sie besonders an Venenklappen und sonstigen, den normalen Strömungsablauf beeinträchtigenden morphologischen Gebilden entstehen. Diese Wirbelbildung ist gerade in

Verbindung mit verminderter Strömungsgeschwindigkeit thrombogenetisch wirksam. A s c h o f f vergleicht wiederholt die Entstehung des Thrombus mit der Bildung einer Sandbank.

Nach Q u i c k (37) ist das stetig freiwerdende Thrombin bei p h y s i o l o g i s c h e r Strömungsgeschwindigkeit nicht für die Entstehung eines Thrombus verantwortlich zu machen. Es wird vom Wirkungsort rasch hinwegbefördert, so daß es nicht in der Lage ist, den Gerinnungsablauf in Gang zu halten.

Durch eine der Norm angegliche Strömungsgeschwindigkeit kann auch das Weiterwachsen eines Thrombus der Saphena in die Femoralis weitgehend verhindert werden, wenn es zur Entstehung eines solchen gekommen ist. In der Arbeit von M o h r (11) werden nach K o c h (38) Thromben aus den Saphenagebieten als meist harmloser Natur bezeichnet. K o c h habe noch nie mit Sicherheit eine tödliche Embolie aus dem Saphenagebiet nachweisen können. Dem stehen Beobachtungen von K r o h m (14) entgegen, der nach Krampfaderoperationen +) proximal der Ligaturstelle entstehende Thromben beobachten konnte, die durch Mobilisation zu tödlichen Embolien führten.

S c h e e l e und M a t i s (15) haben umfangreiche experimentelle Untersuchungen angestellt, um die Wirkung des V e n o s t a s i n im Sinne einer Tonisierung der Venenwandung, einer Verengung des Lumen und damit einer Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit der Blutsäule zu objektivieren. Aus den Versuchsergebnissen ist eine erhebliche Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit durch

+) Die Trendelenburgsche Operation (K l e i n - s c h m i d t , 39) besteht im wesentlichen aus einer proximalen und einer distalen Ligatur der Vena saphena magna kurz vor der Einmündungsstelle in die Vena femoralis, und dem Herausschneiden des etwa 5 - 6 cm langen Zwischentückes. Heute wird meist nur e i n e Ligatur gesetzt und das distale Venenstück verodet.

Behandlung mit Venostasin ablesbar. Verabreicht wurden 2 - 3 Tage lang 3 x 2 Ampullen zu je 2 ccm täglich, bis mit den Versuchen begonnen werden konnte.

Die objektive Messung der Kreislaufzeit mit Decholin an gesunden Versuchspersonen ergab eine Verkürzung von etwa 40% des Ausgangswertes. Bei varikösen Extremitäten zeigten sich Verkürzungen von 40 - 50%. S c h e e l e und M a t i s sprechen im Sinne dieser Versuche von dem "medikamentösen Kompressionsverband".

Da ein objektivierbarer Effekt bei diesen Versuchen meist nach einigen wenigen Tagen der Venostasinbehandlung durch parenterale Verabreichung des Präparates eintrat, wäre daraus die Forderung nach einer Prophylaxe vor dem Operationstermin abzuleiten. Denn es dürfte sicherlich nicht gleichgültig sein, ob das Operationstrauma einen durch Liegezeit und sonstige Bewegungsarmut bei schweren Erkrankungen insuffizienten Venenapparat mit vorgeschädigter Hämodynamik trifft, oder auf Verhältnisse stößt, die sich mehr oder weniger denen der Versuche von S c h e e l e und M a t i s nähern.

c. Aus statistischen Arbeiten über Thrombose und Embolie.

Die Frequenz tödlicher Lungenembolien ist bei verschiedenen Autoren different innerhalb gewisser Grenzen. Bei dem nachfolgend zitierten Zahlenmaterial handelt es sich nicht nur um postoperative Emboliefälle, sondern um solche jeder möglichen Vorgeschichte, die in einem bestimmten Institut innerhalb eines Zeitabschnittes zur Sektion kamen. Die Zahlen haben also mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit eigentlich keine gemeinsame Basis, sind deshalb mit ihnen auch nicht vergleichbar. Dennoch sollen sie genannt werden, da an ihnen Veränderungen in der Häufigkeit des Auftretens in bestimmten Zeitabschnitten deutlich

werden, die gewiß auch für die postoperative Lungenembolie Geltung haben. Und zudem entsprechen sich die Zahlen in ihrer Größenordnung etwa.

So fanden B r a ß und S a n d r i t t e r (23), ähnlich wie M o h r (11), eine erhebliche Zunahme der Frequenz in den Jahren ab der zweiten Hälfte 1948 im Verhältnis zu den Jahren ab 1944, wo ein starkes Absinken der Frequenz auf nahe Null zu verzeichnen ist. Dieser Anstieg ist zum Teil auf die Hebung des allgemeinen Ernährungszustandes der Bevölkerung zurückzuführen. Die Zunahme ist statistisch gesichert. Allerdings fanden B r a ß und S a n d r i t t e r (23) bei kachektischen Menschen die g l e i c h e A n z a h l von Thrombosen, jedoch eine w e s e n t l i c h v e r m i n d e r t e A n z a h l von Embolien. B r a ß und S a n d r i t t e r fanden für die Zeit vom

1.1.1905 - 30.6.1948 $2,34\% \pm 0,083$ und für die Zeit vom
1.7.1948 - 30.6.1950 $3,89\% \pm 0,43$.

Für die Gesamtzeit ergeben sich daraus $2,91\% \pm 0,08$.

Von Interesse ist noch die Aufgliederung des zweiten Zeitabschnittes.

2. Halbjahr 1948 $2,62\% \pm 0,71$

Ganzjahr 1949 $4,24\% \pm 0,63$

1. Halbjahr 1950 $4,47\% \pm 0,94$

Obwohl diese letzteren Zahlen nicht statistisch gesichert sind, dürften sie etwa den wirklichen Gegebenheiten entsprechen; denn die beobachteten Zahlen anderer Autoren über längere Zeitabschnitte liefern ähnliche Ergebnisse.

So fand F a h r (40)

von 1915 - 1923 bei 12.000 Sektionen 1%, dagegen

von 1925 - 1927 bei 18.000 Sektionen 4% fulminanter Lungenembolien.

O b e r n d o r f e r (41) konnte für die etwa entsprechenden Zeitabschnitte eine Zunahme von etwa 3%, R o h d e n (42) von etwa 1,5% und S c h l e u ß i n g (43) von etwa 1,4% beobachten.

Eine statistische Zusammenstellung postoperativer fulminanter tödlicher Lungenembolien von Zeithofer und Reiffenstahl (44) zeigt entsprechende Verhältnisse. Die Emboliefrequenz (bei Obduktionsmaterial) geben die Autoren von 1941 - 1951 mit 1,6%, für die Jahre 1941 - 1945 mit 0,4% an.

Geißenhöfner (45) hat für die Zunahme der Emboliefrequenz die fortschreitende Überalterung der Bevölkerung verantwortlich gemacht. Er fand 66,9% der Emboliefälle bei Personen über 50 Jahre. Braß und Sandritter (23) fanden für diese Altersgruppe 72%, Zeithofer und Reiffenstahl (44) 84%. Braß und Sandritter geben an, eine Altersverschiebung der Bevölkerung im Sinne einer Vergreisung widerlegen zu können.

Die Geschlechtsverteilung wird von Zeithofer und Reiffenstahl (44) mit 1 (♂) : 2,9 (♀) angegeben.

Braß und Sandritter (23) fanden folgende Geschlechtsverteilung:

1905 - 1947	bei 21.000 Fällen	♂ 2,1% ± 0,09
	19.000 "	♀ 3,7% ± 0,13,

was einem Verhältnis von 1 : 1,76 entspricht.

1948/II-1950/I	bei 1.222 Fällen	♂ 3,1% ± 0,49
	757 "	♀ 5,7% ± 0,84

In dem zweiten Zeitabschnitt können die Autoren eine Zunahme der weiblichen Emboliefälle auf 1 : 1,82 verzeichnen.

Die zu Grunde liegenden Zahlen sind als statistisch gesichert zu bezeichnen.

C. Eigene Untersuchungen

In diesem Teil ist die Anwendung und Wirksamkeit der Antithrombotica und insbesondere des Venostasin in den Jahren 1952 und 1953 bei allen operativ behandelten Fällen an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen zahlenmäßig erfaßt.

Insgesamt wurden 3688 Fälle mit operativer Behandlung in beiden Jahren gezählt. Sodann wurden alle Fälle von Kindern bis einschließlich dem 15. Lebensjahr aus der Zusammenstellung entfernt. Es handelt sich um 493 Fälle. Zur Auszählung gelangen also 3195 Fälle. Davon entfallen auf 1952 1643, auf 1953 1552 Fälle.

Anteil der Prophylaxe an den Fällen (Abb. 1).



Abb. 1.

1952	246 Fälle m. Prophylaxe = 14,9%,	1397 Fälle o. Pr.
1953	391 " " " = 25,3%,	1161 " " "

In beiden Jahren sind es danach

637 Fälle m. Prophylaxe = 19,9%, 2558 Fälle o. Pr.

Die aufgetretenen Emboliefälle werden bei der Einteilung unterschieden in durch Sektion gesicherte tödliche Embolien, in nicht gesicherte tödliche Embolien und in Embolien mit nur klinischen Symptomen. Die Gruppe der nicht

durch Sektion gesicherten tödlichen Embolien wird zwar in ihrer Größe in der Gesamtaufstellung erwähnt, muß aber für die Auswertung unberücksichtigt bleiben, da der klinischen Diagnose ein gewisser Teil Subjektivität anhaften könnte. Ebenso werden die Fälle der nicht tödlichen Embolien erwähnt, können aber nicht verwertet werden. Wenn im Verlaufe dieses Abschnittes von Embolien gesprochen wird, so sind stets nur die verwerteten tödlichen, durch Sektion gesicherten Embolien darunter zu verstehen.

In beiden Beobachtungsjahren traten 33 Embolien $= 1,03\% \pm 0,17$ auf,
davon 8 (von 637) mit Prophylaxe $= 1,24\% \pm 0,44$
und 25 (von 2558) ohne Prophylaxe $= 0,97\% \pm 0,19$.

Im Jahre 1952 waren es

3 Embolien (von 246) mit Prophylaxe $= 1,21\% \pm 0,69$ und
12 " (von 1397) ohne " $= 0,85\% \pm 0,24$.

1953 traten

5 Embolien (von 391) mit Prophylaxe $= 1,27\% \pm 0,56$ und
13 " (von 1161) ohne " $= 1,11\% \pm 0,30$ auf.

Der scheinbare Widerspruch, daß die Zahl der Embolien bei den prophylaktisch behandelten Fällen einen prozentual größeren Anteil einnimmt, als bei den unbehandelten Fällen, ist leicht zu erklären. Zur prophylaktischen Behandlung gelangen "ausgesuchte" Fälle, also solche, die mehr oder weniger oder ausgesprochen thrombosegefährdet sind wegen bereits länger bestehender Bettlägerigkeit, ausgeprägter Varizen, Größe des operativen Eingriffs, Kreislaufabilität oder sonst welcher die Thromboseneigung fördernder Faktoren. Die große Zahl kleinerer Eingriffe, die naturgemäß nur wenig Thrombosen zur Folge haben, bestimmen aber die Größe der Gruppe der nicht prophylaktisch behandelten Fälle. Es bestehen also ungleiche Voraussetzungen, so daß der Versuch eines Vergleiches des gesamten Operationsmaterials ohne Unterteilung

in mehr gefährdete und kaum gefährdete Gruppen von vorne herein ein völlig verzerrtes Bild geben muß. Aus diesem Grunde werden die Operationen nach Körperregionen und zum Teil noch nach der Größe des Eingriffs unterteilt. Bei dieser Unterteilung ergeben sich 10 Gruppen.

- A₁ = große Laparotomien
- A₂ = kleine Laparotomien
- B₁ = Operationen am Oberschenkel
- B₂ = Operationen am Unterschenkel
- C₁ = Operationen am Stamm einschl. Arm und Hals
- C₂ = Operationen an Hüftgelenk und Schenkelhals
- D = intrathorakale Operationen
- E = intrakranielle Operationen
- F = Strumektomien
- G = sonstiges

Es werden dann die Gruppen A₁, A₂, B₂, C₂, D als besonders thrombosegefährdet zusammengefaßt.

Die als thrombosegefährdet bezeichnete Gruppe weist folgende Zählergebnisse auf.

1952 bei 215 Fällen mit Prophylaxe	3 Embolien	= 1,39% _{+0,79}
und bei 845 " ohne "	12 "	= 1,42% _{+0,40}
1953 bei 353 " mit "	5 "	= 1,41% _{+0,62}
und bei 688 " ohne "	11 "	= 1,59% _{+0,47}
Zus. bei 568 " mit "	8 "	= 1,40% _{+0,49}
und bei 1533 " ohne "	23 "	= 1,53% _{+0,31}

Eine statistische Sicherheit⁴⁾ ist bei den als sehr ge-

+) Statistisch gesichert ist eine Abweichung Δ von einem errechneten Prozentsatz, wenn die Abweichung größer ist, als der dreifache mittlere Fehler. Die Errechnung des mittleren Fehlers geht nach der Formel

$$m = \frac{\Delta}{3} \sqrt{\frac{100 - p}{n}}$$

wobei m dem mittleren Fehler, p dem Prozentsatz und n der Anzahl der Fälle entspricht.

ring zu bezeichnenden Abweichungen keinesfalls zu erreichen; denn n (=Anzahl der Fälle) müßte für solchen geringe Abweichungen, um sie statistisch gesichert zu erhalten, ein vielfaches der hier vorliegenden Größenordnung für n betragen.

Fruchtbarer ist die Betrachtung der einzelnen Gruppen für sich. Jedoch auch dabei werden die Bedingungen noch nicht die gleichen sein können, unter denen sich prophylaktisch und nicht prophylaktisch behandelte Fälle gegenüberstehen; denn auch noch innerhalb der einzelnen Operationsgruppen findet eine für die Prophylaxe spezifische Auslese statt. Dies muß bei der Art des vorliegenden Zahlenmaterials bedauerlicherweise unberücksichtigt bleiben.

Die meisten Operationsgruppen sind zahlenmäßig zu klein, als daß sie auch nur andeutungsweise statistische Bedeutung erlangen könnten. Sie werden deshalb nur in der Gesamtaufstellung genannt.

Die Gruppe der großen Laparotomien gibt ein aufschlußreiches Bild von den annähernd wirklichen Verhältnissen, die durch die Prophylaxe entstehen (Abb. 2).

1952	124	Fälle mit Prophylaxe	1 Embolie	= 0,81% $\pm$ 0,81
	267	" ohne "	10 Embolien	= 3,74% $\pm$ 1,16
1953	220	" mit "	5 "	= 2,27% $\pm$ 1,00
	158	" ohne "	7 "	= 4,43% $\pm$ 1,63
Zus.	344	" mit "	6 "	= 1,74% $\pm$ 0,70
	425	" ohne "	17 "	= 4,00% $\pm$ 0,95

Erst bei der Betrachtung dieser Gruppe ist es möglich, eine signifikante Abweichung der Embolie-Prozentsahlen

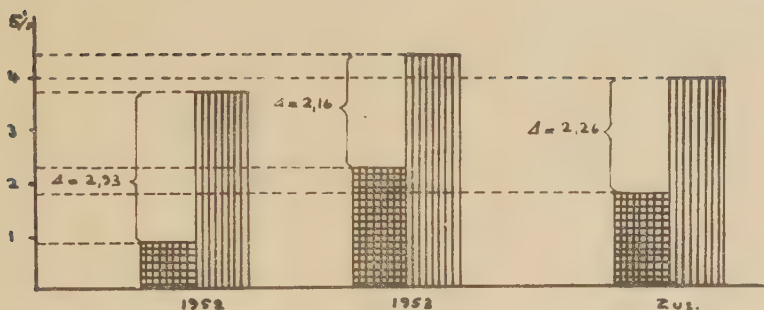


Abb. 2. Zahl der Embolien in Prozent mit und ohne Prophylaxe in den Jahren 1952, 1953 und in beiden Jahren zusammen.

der Fälle ohne Prophylaxe von denen mit Prophylaxe statistisch gesichert zu erhalten. Die Abweichung für 1952 mit $\Delta = 2,93$ liegt außerhalb des dreifachen mittleren Fehlers, der $3m = 2,43$ beträgt. Für 1953 läßt sich keine statistische Sicherheit erreichen, da der dreifache mittlere Fehler $3m = 3,00$, die Abweichung aber nur $\Delta = 2,16$ beträgt. Die Ergebnisse beider Jahre zusammen sind statistisch gesichert; der dreifache mittlere Fehler ist $3m = 2,10$ und die Abweichung beträgt $\Delta = 4,00 - 1,74 = 2,26$. Der Grund hierfür liegt weniger in der Größe der Abweichung; denn diese ist mit $\Delta = 2,26$ nicht unbedingt sehr erheblich und kaum größer als die des Jahres 1953 mit $\Delta = 2,16$, sondern vielmehr in dem durch ein etwa doppelt so groß gewordenen n klein gewordenen mittleren Fehler.

Beim Vergleich der Jahre 1952 und 1953 findet sich für die prophylaktisch behandelten Fälle ein Anstieg der Zahl um 7,4%. Die Embolie-Prozentzahlen bei Prophylaxe sind um 15,2% angestiegen (Abb. 3).

Bei allen anderen Operationsgruppen sind Abweichungen, soweit sie überhaupt vorhanden sind, nicht statistisch zu sichern. Die Operationsgruppe der kleinen Laparotomien zeigt deutlich durch höhere Emboliewerte bei den pro-

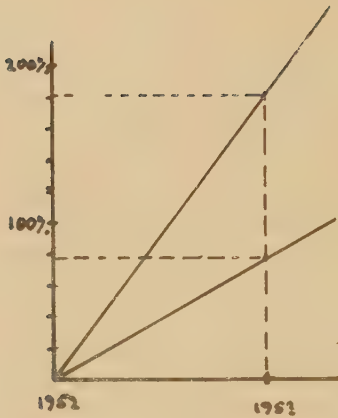


Abb. 3. Anstieg der Zahl der prophylaktisch behandelten Fälle (I) und der Embolieprozentzahlen bei Prophylaxe (II) von 1952 bis 1953.

prophylaktisch behandelten Fällen, daß der Prophylaxe vor allem die gefährdeten Fälle zugeführt werden.

Der in beiden Jahren durchgeführten Prophylaxe entspricht folgende Aufteilung nach Art der Prophylaxe:

In beiden Jahren zusammen wurden von 637 Fällen insgesamt 387 Fälle = 60,8% mit Prophylaxe durch Venostasin, 144 Fälle = 22,6% mit Prophylaxe durch Antikoagulantien u. 106 Fälle = 16,6% mit Prophylaxe durch Venostasin und Antikoagulantien gezählt (Abb. 4).

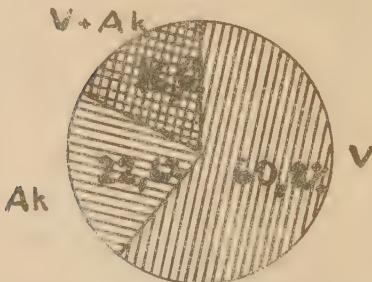


Abb. 4. Prozentuale Anteile der drei Prophylaxegruppen an der Prophylaxe insgesamt.

Die Emboliezahlen, die auf die einzelnen Prophylaxegruppen entfallen, sind zwar sehr klein und können daher bei weitem nicht mathematisch gesichert werden, entsprechen aber

mit 5 Embolien = 62,5% bei Prophylaxe durch Venostasin.

2 Embolien = 25,0% bei Prophylaxe durch Antikoagulantien
und 1 Embolie = 12,5% bei Prophylaxe durch Venostasin
und Antikoagulantien den Prozentzahlen der behandelten
Fälle auffallen.

Eine Tabelle S. 29 zeigt die Aufteilung der Prophylaxe
bei den einzelnen Operationsgruppen.

Ein Vergleich des Verhältnisses
der Emboliehäufigkeit ohne und
mit Prophylaxe zwischen beiden
Jahren führt zu folgendem Ergebnis (Abb. 5):

Gruppe der großen Laparotomien (S. 20)

1952	3,74	:	0,81	=	4,61
1953	4,43	:	2,27	=	1,95

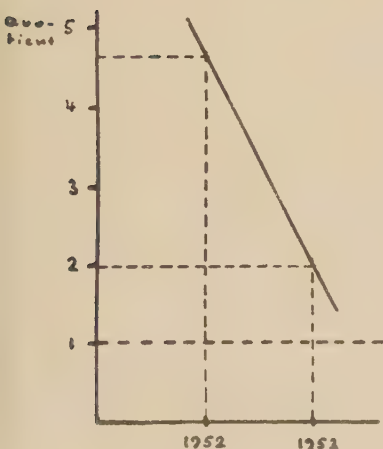


Abb. 5. Darstellung der Quotienten aus Emboliehäufigkeit in Prozent mit und ohne Prophylaxe im Vergleich beider Jahre bei den großen Laparotomien.

Der Altersmittelwert der Fälle ohne Prophylaxe liegt bei 41,2 Jahren, der Fälle mit Prophylaxe bei 57,3 Jahren. Diese Abweichung ist mathematisch zu sichern.^{*)} Sie liegt mit $\pm 16,1$ außerhalb des dreifachen

^{*)} Mathematisch gesichert und real ist eine Abweichung von einem errechneten Mittelwert, wenn die Abweichung größer ist, als der dreifache mittlere Fehler des Mittel-

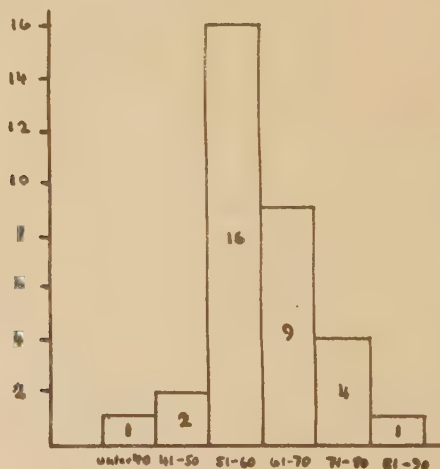
chen mittleren Fehlers des Mittelwertes mit $3m = 15,2$.

Die aufgetretenen Emboliefälle zeigen eine auffällige Häufung um das 60. Lebensjahr. Der Mittelwert liegt bei 60,4 Jahren.

Die Tabelle zeigt die absolute und prozentuale Verteilung der 33 Emboliefälle = 100% auf die einzelnen Altersgruppen (Abb. 6).

unter 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90
1	2	16	9	4	1
3%	6%	48,5%	27,3%	12,2%	3%

Abb. 6. Verteilung der Emboliefälle auf die einzelnen Altersgruppen und die Häufung um das 60. Lebensjahr.



wertes. Die Berechnung des mittleren Fehlers des Mittelwertes geht nach der Formel

$$m = \frac{\sqrt{\frac{\sum p \cdot a^2}{n}}}{\sqrt{n}},$$

wobei m dem mittleren Fehler, $\sum p$ der Summe der Lebensalter, a der Abweichung vom Mittelwert und n der Anzahl der Fälle entspricht.

Die Abnahme des Gesamt-	über	30 Jahre	100,0%
anteils an Emboliefällen	"	40 "	97,0%
bei den einzelnen Alters-	"	50 "	91,0%
gruppen zeigt zwischen	"	60 "	42,5%
dem 50. und 60. Jahr	"	70 "	15,2%
einen rapiden Abfall,	"	80 "	3,0%
d.h. einen größeren			
absoluten Embolieanteil			
(Abb. 7).			

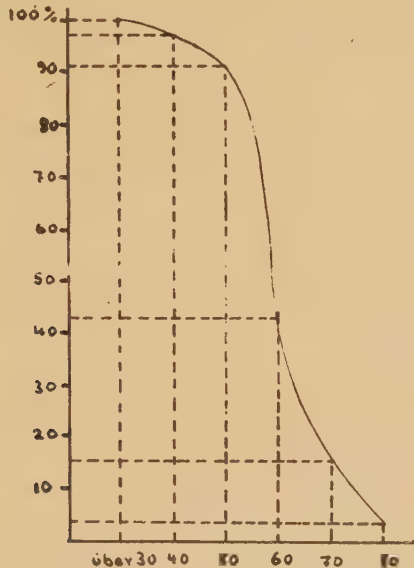
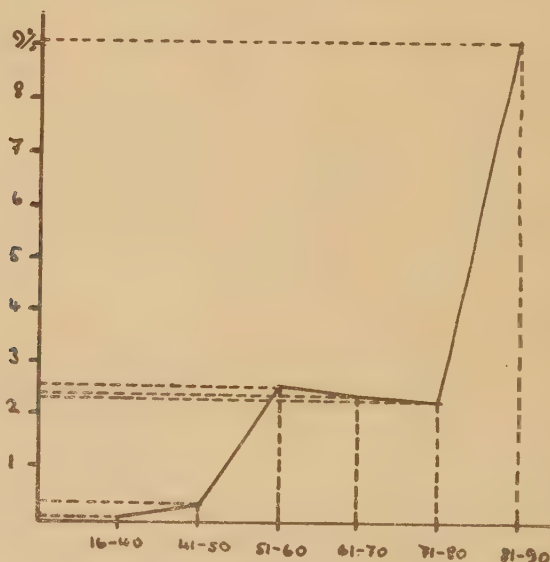


Abb. 7. Abnahme des Gesamtanteils an Emboliefällen bei den einzelnen Altersgruppen.

Die Emboliefrequenz, wie sie hier aufgezeigt wurde, muß nun aber, um für Schlüsse über die Emboliegefährdung einzelner Altersgruppen von Wert zu sein, zur Operationsfrequenz in den einzelnen Altersgruppen in Beziehung gesetzt werden; denn es könnte ja die absolute Emboliefrequenz proportional der Operationsfrequenz gehen und somit nichts anderes als ein Ausdruck der Operationsfrequenz sein. Es ergeben sich Beziehungen, die Aufschluß geben über den Grad der Emboliegefährdung der einzelnen Altersgruppen (Abb. 8).

Altersgruppe	Anz. d. Fälle	Absol. Zahl d. Embolien	Relat. Zahl der Embolien in %
16 - 40 Jahre	1392	1	0,07% $\pm$ 0,07
41 - 50 "	601	2	0,33% $\pm$ 0,23
51 - 60 "	633	16	2,52% $\pm$ 0,62
61 - 70 "	384	9	2,34% $\pm$ 0,77
71 - 80 "	174	4	2,29% $\pm$ 1,13
81 - 90 "	11	1	9,09% $\pm$ 9,09

Abb. 8. Verlauf der Zunahme der Emboliegefährdung der höheren Altersgruppen.



Die Geschlechtsverteilung der Emboliefälle zeigt deutlich ein Überwiegen des Anteils der weiblichen Fälle.

Bei 1807 Fällen ♂ 15 Embolien = 0,83%,

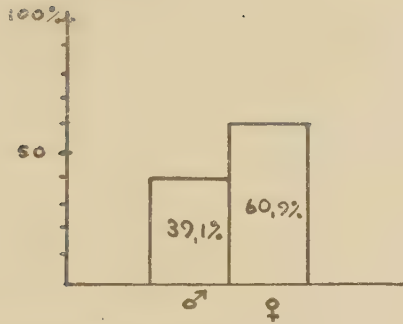
bei 1388 Fällen ♀ 18 Embolien = 1,29%.

Daraus ergibt sich das Verhältnis

$$0,83 : 1,29 = 1 : 1,55.$$

Die prozentuale Verteilung ist, auf gleiche Anzahl Opera-

Abb. 9. Anteil der Männer und Frauen an den aufgetretenen Emboliefällen.



tionsfälle bezogen, 39,1% ♂ und 60,9% ♀ (Abb. 9).

Die 33 gezählten Emboliefälle sind in dem Zeitraum vom 2. - 80. Tag post operationem aufgetreten. Die Häufung liegt um den 7. - 8. Tag (Mittelwert = 7,2), wobei 32 Embolien, die vom 2. - 16. Tag post operationem auftraten, zur Mittelwerterrechnung herangezogen wurden, während eine Embolie, die am 80. Tag auftrat, vernachlässigt wurde, da sie nicht mehr als post operative Embolie im engeren Sinne anzusehen ist.

Im einzelnen verteilen sich die Emboliefälle auf folgende Zeitabschnitte post operationem (Abb. 10):

Tage p. o.	0 - 3	4 - 7	8 - 11	12 - 15	16 - 19
Zahl d. Embol.	5	13	9	4	1

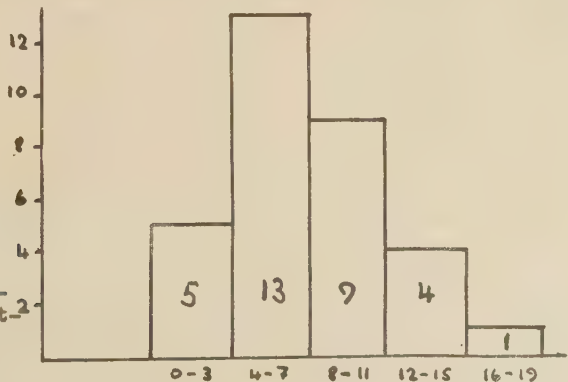


Abb. 10. Emboliefrequenz der post-operativen Tage.

Der Anstieg der Emboliehäufigkeit ohne Berücksichtigung der Prophylaxe im Jahre 1953 beträgt im Verhältnis zum Jahre 1952 für die großen Laparotomien

$$2,81 : 3,17 = 1 : 1,13$$

und für alle Operationsgruppen zusammen

$$0,91 : 1,18 = 1 : 1,29.$$

Zusammenstellung über die Aufteilung der Prophylaxe, getrennt nach Art der Prophylaxe, Operationsgruppen und beiden Beobachtungsjahren. - In Klammer ist die Zahl der aufgetretenen Embolien angefügt.

		1952	1953	Zus.
A ₁	V	80 (1)	132 (4)	212 (5)
	Ak	20	56 (1)	76 (1)
	V + Ak	24	32	56
		<u>124</u>	<u>220</u>	<u>344</u>
A ₂	V	38	65	103
	Ak	12	27	39
	V + Ak	13 (1)	14	27 (1)
		<u>63</u>	<u>106</u>	<u>169</u>
B ₁	V	4	4	8
	Ak	3	1	4
	V + Ak	-	4	4
		<u>7</u>	<u>9</u>	<u>16</u>
B ₂	V	15	6	21
	Ak	3	4	7
	V + Ak	-	3	3
		<u>18</u>	<u>13</u>	<u>31</u>
C ₁	V	9	8	17
	Ak	-	3	3
	V + Ak	5	3	8
		<u>14</u>	<u>14</u>	<u>28</u>
C ₂	V	4	2	6
	Ak	4 (1)	3	7 (1)
	V + Ak	-	3	3
		<u>8</u>	<u>8</u>	<u>16</u>
D	V	-	4	4
	Ak	2	1	3
	V + Ak	-	1	1
		<u>2</u>	<u>6</u>	<u>8</u>
E	V	-	1	1
	Ak	2	-	2
	V + Ak	-	-	-
		<u>2</u>	<u>1</u>	<u>3</u>
F	V	2	6	8
	Ak	1	-	1
	V + Ak	-	-	-
		<u>3</u>	<u>6</u>	<u>9</u>
G	V	3	4	7
	Ak	1	1	2
	V + Ak	1	3	4
		<u>5</u>	<u>8</u>	<u>13</u>

Aufstellung über die aufgetretenen Emboliefälle

Die Spalten bedeuten in der aufgeführten Reihenfolge Geschlecht, Alter, Allgemeinzustand, Konstitution und Operation eventuell mit klinischer Diagnose.

A ₁	1952	♂	37		B II	V	I.
		♀	59	- +	Lap. (Ileus, Volv.)		
		♀	74	+	B I		
		♀	63	±	Lap. (Carcinose)		
		♀	58	+	Cholezystekt.		
		♀	51	+	GE		
		♂	49	+	Milzexstirp.		
		♂	59	±	tot. Magenexstirp.		
		♂	62		B II		
		♂	57	+	Abdom. sacr. Res.		
		♀	49	- +	Rect. amp.		
A ₁	1953	♀	57	-	Lap., Rect. res.	V	II.
		♀	62	+	Rect. amp.	V	III.
		♂	57		Tumores. (Colon-Ca)	V	IV.
		♂	62	+	subtot. M.res.	Ak	V.
		♀	57	+	Abdom. sacr. Rect. amp.	V	VI.
		♀	57		Abdom. sacr. Rect. amp.		
		♂	65	+	tot. Magenexstirp.		
		♀	58	+	tot. Magenexstirp.		
		♂	57	± -	Sigmarect.		
		♂	68	-	Abdom. Cardiores.		
		♀	64		Rect. amp.		
		♂	53		Lap.		
A ₂	1952	♂	58	+	An. pr.	V + Ak	VII.
		♂	66	±	Leistenhernie		
A ₂	1953	♂	86		Skrotalhernie		
		♀	73		Schenkelhernie		
B ₁	1953	♀	70		Obersch. amp. (Gangrän, Varizen)		
B ₂	1953	♀	72		Untersch. amp. (Ulcera, Varizen)		
C ₁	1953	♂	54	±	Laminektomie		
C ₂	1952	♀	75		Schenkelhalsnagel	Ak	VIII.
C ₂	1953	♀	63		Schenkelhalsnagel		
D	1952	♀	61		Bülau-Drainage		

	1952		1953		Zus.	
	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.
A ₁						
a) komplikationslose Fälle	121	252	211	147	332	399
b) durch Sektion gesicherte Embolien	1	10	5	7	6	17
c) nicht d. Sekt. gesicherte Embolien	2	1	1	1	3	2
d) nicht tödliche Embolien	-	4	3	3	3	7
e) Fälle insgesamt aus a)+b)+c)+d)	124	267	220	158	344	425
f) prozentualer Anteil der Emboliefälle b) an der Gesamtzahl der Fälle e).	0,81%	3,74%	2,27%	4,43%	1,74%	4,00%
	± 0,81	± 1,16	± 1,00	± 1,63	± 0,70	± 0,95
A ₂						
a) komplikationslose Fälle	62	471	106	391	168	862
b) durch Sektion gesicherte Embolien	1	1	-	2	1	3
c) nicht d. Sekt. gesicherte Embolien	-	-	-	1	-	1
d) nicht tödliche Embolien	-	3	-	2	-	5
e) Fälle insgesamt aus a)+b)+c)+d)	63	475	106	396	169	871
f) prozentualer Anteil der Emboliefälle b) an der Gesamtzahl der Fälle e).	1,59%	0,21%	----	0,51%	0,59%	0,34%
	± 1,59	± 0,21	----	± 0,35	± 0,59	± 0,19

	1952		1953		Zus.	
	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.
B ₁						
a) komplikationslose Fälle	7	39	9	34	16	73
b) durch Sektion gesicherte Embolien	-	-	-	1	-	1
c) nicht d. Sekt. gesicherte Embolien	-	-	-	-	-	-
d) nicht tödliche Embolien	-	-	-	-	-	-
e) Fälle insgesamt aus a)+b)+c)+d)	7	39	9	35	16	74
f) prozentualer Anteil der Emboliefälle b) an der Gesamtzahl der Fälle e).	----	----	----	2,83%	----	1,35%
	----	----	----	± 2,83	----	± 1,35

	1952		1953		Zus.	
	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.
B ₂						
a) komplikationslose Fälle	18	61	13	114	31	175
b) durch Sektion gesicherte Embolien	-	-	-	1	-	1
c) nicht d. Sekt. gesicherte Embolien	-	-	-	-	-	-
d) nicht tödliche Embolien	-	-	-	-	-	-
e) Fälle insgesamt aus a)+b)+c)+d)	18	61	13	115	31	176
f) prozentualer Anteil der Emboliefälle b) an der Gesamtzahl der Fälle e).	----	----	----	0,87%	----	0,56%
	----	----	----	± 0,87	----	± 0,56

	1952								
	M.F.	O.F.	L.	N...	M.P.	O.F.			
14	14	294	14	223	26	517			
-	-	-	-	1	-	1			
-	-	-	-	-	-	-			
-	-	2	-	-	-	2			
14	14	296	14	224	28	520			
----	----	----	----	0,44%	----	0,19%			
----	----	----	----	± 0,44	----	± 0,19			

- a) kompl. t. f. lose Fälle
 b) durch Sektion gesicherte Embolien
 c) nicht a. Sekt. gesicherte Embolien
 d) nicht tödliche Embolien
 e) Fälle insgesamt aus a)+(b)+(c)+(d)
 f) prozentualer Anteil der Emboliefälle b) an der Gesamtzahl der Fälle e).

35

7	15	8	5	15	20
1	-	-	1	1	1
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
8	15	8	6	16	21
----	----	----	----	----	----
----	----	----	----	----	----

- a) komplikationslose Fälle
 b) durch Sektion gesicherte Embolien
 c) nicht a. Sekt. gesicherte Embolien
 d) nicht tödliche Embolien
 e) Fälle insgesamt aus a)+(b)+(c)+(d)
 f) prozentualer Anteil der Emboliefälle b) an der Gesamtzahl der Fälle e).

Zus.

1953

1952

	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.	m.F.	o.F.
D a) komplikationslose Fälle	2	26	6	13	2	39
b) durch Sektion gesicherte Embolien	-	1	-	-	-	1
c) nicht d. Sekt. gesicherte Embolien	-	-	-	-	-	-
d) nicht tödliche Embolien	-	-	-	-	-	-
e) Fälle insgesamt aus a)+b)+c)+d)	2	27	6	13	2	40
f) prozentualer Anteil der Emboliefälle b) an der Gesamtzahl der Fälle e).	---	---	---	---	---	1,50%
	---	---	---	---	---	1,50%
E a) komplikationslose Fälle	2	90	1	85	3	175
b) durch Sektion gesicherte Embolien	-	-	-	-	-	-
c) nicht d. Sekt. gesicherte Embolien	-	-	-	-	-	-
d) nicht tödliche Embolien	-	-	-	-	-	-
e) Fälle insgesamt aus a)+b)+c)+d)	2	90	1	85	3	175
f) prozentualer Anteil der Emboliefälle b) an der Gesamtzahl der Fälle e).	---	---	---	---	---	---
	---	---	---	---	---	---

	1952		1953		Zus.	
	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.
F a) komplikationslose Fälle	3	26	6	28	9	54
b) durch Sektion gesicherte Embolien	-	-	-	-	-	-
c) nicht d. Sekt. gesicherte Embolien	-	-	-	-	-	-
d) nicht tödliche Embolien	-	-	-	-	-	-
e) Fälle insgesamt aus a)+b)+c)+d)	3	26	6	28	9	54
f) prozentualer Anteil der Emboliefälle b) an der Gesamtzahl der Fälle e).	----	----	----	----	----	----

37

	1952		1953		Zus.	
	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.	m.P.	o.P.
G a) komplikationslose Fälle	5	101	8	101	13	202
b) durch Sektion gesicherte Embolien	-	-	-	-	-	-
c) nicht d. Sekt. gesicherte Embolien	-	-	-	-	-	-
d) nicht tödliche Embolien	-	-	-	-	-	-
e) Fälle insgesamt aus a)+b)+c)+d)	5	101	8	101	13	202
f) prozentualer Anteil der Emboliefälle b) an der Gesamtzahl der Fälle e).	----	----	----	----	----	----

Fälle von Embolien bei vorher durchgeführter Prophylaxe

Fall I

♂ 37, perforiertes, Übernähtes Magenulcus.

Operation: 22.10.52. Resektion nach B II

Verlauf:

22.10. Operation. 420 ccm Blut

25.10. Kochsalz 10%ig 20 ccm

26.10. Veritol 3 x 30 Tr. täglich

28.10. Patient steht auf

29.10. Venostasin 2 x 15 Tr. täglich

5.11. Patient kommt innerhalb weniger Minuten
unter Schweißausbruch ad exitum.

Wetterlage: Frontensystem einer Skagerrakzyklone dehnt seinen Einfluß auf Bayern aus. Es kommt vom 5./6.11. wieder zu Sturm. 6./7.11. wechselt die zyklonale Westlage zur zyklonalen Nordlage.

Sektion: Saubere Wundverhältnisse. Multiple mittel- und feinkalibrige Emboli im Pulmonalarteriensystem beider Lungen. Ausgedehnte Thrombosierung des Beckenvenenplexus. In Schenkelvenen keine Thromben nachweisbar. Schlaffes Herz mit geringgradiger Dilatation der linken Kammer.

Fall II

♀ 57, mittelhohes Rectum-Ca

Operation: 22.9.53. Laparotomie

8.10.53. Rectum-Resektion

Verlauf:

22.9. Operation. 420 ccm Blut, $\frac{1}{4}$ mg Stroph. täglich,
Venostasin 2 x 15 Tr. täglich

23.9. 420 ccm Blut

5.10. 420 ccm Blut

- 8.10. Operation
 15.10. gegen 1⁵⁵ erfolgt der Tod innerhalb einer Stunde durch akuten Kreislaufzusammenbruch.

Wetterlage: Schwache Mischungszone in langsamem Vordringen nach ESE auf unser Gebiet zu. Stellenweise Nebelbildung. Rel. Feuchte 95%.

Sektion: Akute massive Lungenembolie mit Ausfüllung der Conus pulmonales und beider Pulmonalarterien mit fingerdicken Emboli. Thromben und Thrombenreste in Schenkelvenen nicht nachweisbar.

Genuine Hypertonie mit ausgesprochener Hypertrophie der linken Kammer.

Fall III

♀ 62, mittelhohes Rectum-Ca
 Pyknika, ausgesprochene Adipositas
 Operation: 20.8.53. Rectum-Amputation

Verlauf:

- 10.8. Klinikaufnahme
 18.8. Adaequan, $\frac{1}{4}$ mg Stroph. täglich bis 26.8.
 20.8. Operation. 420 ccm Blut, Venostasin täglich (Applikationsform und Dosierung unbekannt)
 26.8. Strophantin wird abgesetzt
 1.9. bisher komplikationsloser Verlauf; Patientin fühlt sich am Abend nicht wohl
 2.9. während der Nacht Unruhe, Sheyne-Stokessche Atmung, gegen 9³⁰ Tod durch Lungenembolie.

Wetterlage: Am Vormittag des 2.9. Warmfrontpassage. Am 3.9. gegen 1⁰⁰ Kaltfrontpassage, Windunruhe ab 10³⁰ bis 9 m/sec, Sprung von SSW nach SSW. Bis 2000 m starke Feuchtezunahme, d.h. zunehmende Labilität. Luftdruckfall und Feuchtefall bis 25%.

Sektion: Akute massive Lungenembolie. Beckenvenenthrom-

bosse beiderseits.

Alte Endocarditis ulcerosa, E. polyposa der Mitralis, Vorhofwandaneurysma, ausgeprägte Hypertrophie beider Kammern, mächtige Dilatation beider Vorhöfe, geringe Vorhofwandthrombose links, kirschkerngroßer Vorhofwanddefekt. Thrombose der Vena portae.

Fall IV

♂ 57, Colon-Ca

Veritolttest: "gefährlich"

Operation: 25.6.53. Tumor-Resektion

Verlauf:

- 8.6. Anus praeter
- 11.6. Onkotin
- 15.6. $\frac{1}{4}$ mg Stroph. täglich
- 17.6. Adaequan, Onkotin
- 20.6. Adaequan, Veritol
- 23.6. Adaequan
- 25.6. Operation. 420 ccm Blut
- 26.6. Venostasin 1 ccm täglich
- 30.6. Veritol
- 4.7. 6⁴⁰. Patient kollabiert und kommt eine Stunde danach unter raschem Kreislaufverfall ad exitum.

Wetterlage: Kaltfront überquert im Laufe des Vormittags unseren Raum. Schon in den frühen Morgenstunden zunehmende Labilität und damit Erhöhung der Gewitterbereitschaft; bis 6³⁰ 95%, dann starker Abfall.

Sektion: Ausgedehnte Metastasen. Subakute massive Lungenembolie beiderseits, bis weit in die Peripherie reichend; keine Thromben oder Thrombenreste in Schenkelvenen nachweisbar. Kräftiges Herz (420 g) und deutliche Dilatation des rechten Vorhofs. Todesursache: subakute massive Lungenembolie.

Fall V

♂ 62, Cardia-Ca

Operation: 3.11.53. subtotale Magenresektion

Verlauf:

20.10. Klinikaufnahme

23.10. Wadenschmerz links, Schwellung und Rötung des
linken Unterschenkels. Thrombocid 3 x 2 Tabl.
täglich

29.10. Thrombocid wird abgesetzt

3.11. Operation. 420 ccm Blut

4.11. 500 ccm Kochsalz-Traubenzucker

5.11. 500 ccm Kochsalz-Traubenzucker

6.11. Onkotin. Patient fühlt sich nicht wohl

7.11. gegen 11⁰⁰ kommt der Patient unter zunehmender
Kreislaufschwäche ad exitum.

Wetterlage: Maskierte Kaltfront nähert sich rasch unserem Raum aus W. Passage über Nürnberg in den späten Vormittagsstunden. Am Boden keine markanten Erscheinungen beobachtet.

Sektion: Saubere Wundverhältnisse. Akute massive Lungenembolie mit Ausfüllung des Hauptastes der linken Pulmonalarterie. Schenkelvenenthrombose links.

Fall VI

♀ 57, tiefes Rectum-Ca

Operation: 11.11.53. Abdom.-sacr. Rectum-Amputation

Verlauf:

5.11. 420 ccm Blut

9.11. ¼ mg Stroph. täglich

11.11. Operation. 400 ccm Blut, Venostasin täglich
(Applikationsform und Dosierung unbekannt)

18.11. Befinden bisher sehr gut. Gegen 22³⁰ verstirbt
die Patientin nach ganz kurzer Unruhe unter den
klinischen Zeichen einer Embolie.

Wetterlage: Hochdruckeinfluß. Starke Bodeninversion bis 1600 m mit rasch abnehmender Feuchte in der Höhe.

Sektionsbericht liegt nicht vor. Nach Krankenblatt handelt es sich laut Sektionsbericht um eine akute massive Lungenembolie.

Fall VII

♂ 58, Rectum-Ca

Operation: 8.8.52. doppell. Anus praeter

Verlauf:

- 8.8. Operation. Stroph. $\frac{1}{4}$ mg täglich
- 9.8. Venostasin täglich (Applikationsform und Dosierung unbekannt)
- 12.8. Adaequan, Thrombocid 3 x 1 Tabl.
- 14.8. Patient fühlt sich nicht wohl, Beklemmung beim Atmen
- 15.8. Patient kommt in den Morgenstunden unter dem klinischen Bild einer Lungenembolie ad exitum.

Wetterlage: Überall sehr aktive Gewittertätigkeit. Größere Unruhe am Luftdruckverlauf, gegen 12⁰⁰ Kaltluft-einbruch, böig bis 17 m/sec. In S-Deutschland einzelne gewittrige Regenfälle. Am 16.8. ist die zyklonale SW-Lage beendet.

Sektion: Sektionsbericht liegt nicht vor. Nach Krankenblatt handelt es sich laut Sektionsbericht um eine akute massive Lungenembolie.

Fall VIII

♀ 75, Schenkelhalsfraktur rechts

Operation: 21.12.51. Schenkelhalsnagel

Verlauf:

21.12. Operation

- 2.1. Pulsanstieg. Thrombocid 4 ccm bis 3.1.
- 9.1. Patientin setzt sich im Bett auf. Erneuter Pulsanstieg, Thrombocid
- 10.1. Nach vorübergehender Besserung wieder psychische Unruhe. Im rechten Oberschenkel werden Schmerzen angegeben. Thrombocid 2 x 2 ccm bis 22.1.
- 3.3. Gehversuche im Gehwagen
- 10.3. Zunächst ausgesprochenes Wohlbefinden. Gegen 11³⁰ lehnt die Patientin das Essen wegen Übelkeit ab. Sie verfällt rasch, Atemnot. 2 ccm Thrombocid i.v., Eupaverin i.v., Morphin. hydr. chloric. 0,1; keine Erholung. Gegen 12³⁰ kommt die Patientin ad exitum.

Wetterlage: Störungsfrent in Westdeutschland überquert in der Nacht zum 11.3. den Nürnberger Raum. Auch hier wie am 8.3. starker Rückgang der Rel. Feuchte von 95 auf 35% und wieder plötzlicher Anstieg auf fast 100%.

Sektion: Zustand nach Schenkelhalsfraktur und Nagelung rechts.

Ausgesprochene Schenkelvenenthrombose rechts. Akute massive Lungenembolie mit Ausfüllung des Conus pulmonalis durch zahlreiche, vielfach geschlängelte kleinfingerdicke frische Thromben.

D. Diskussion der Ergebnisse

Zunächst ist bei der Betrachtung und dem Vergleich der aufgetretenen Emboliezahlen bei den beiden Gruppen, die prophylaktisch behandelt bzw. ohne Prophylaxe belassen wurden, nicht nur keine statistisch zu sichernde Abweichung festzustellen, sondern vielmehr treten in der Gruppe der prophylaktisch behandelten Fälle prozentual mehr Embolien auf, als in der Gruppe der unbehandelten Fälle. Bei genügend großer Anzahl von Fällen entstände das Kuriosum, daß sich diese umgekehrte Abweichung sogar scheinbar statistisch sicher ließe, d.h. es ließe sich beweisen, daß die geübte Prophylaxe thrombogen sei. Dies aber wäre ebenso widersinnig, wie etwa die Behauptung, das Krankenhaus sei ein gefährlicher Ort, da dort sehr viele Menschen sterben. Diese Beobachtung und der erwähnte Vergleich bringen den Hinweis darauf, daß die Fälle, die der prophylaktischen Behandlung zugeführt werden, bereits **a u s g e s u c h t e** Fälle sind im Sinne einer besonderen Thrombosengefährdung.

Bei möglichst weitgehender Unterteilung in Operationsgruppen, wie es dann auch geschehen ist, verschwindet diese zunächst absonderlich wirkende Erscheinung teilweise. Sie verschwindet vor allem bei der wichtigsten der Operationsgruppen, bei den großen Laparotomien. Hier läßt sich für 1952 eine statistisch gesicherte Abweichung ermitteln. Die Abweichung für 1953 kann nicht statistisch gesichert werden. Für beide Jahre zusammen ist die Abweichung statistisch gesichert.

Die Bedingungen innerhalb der einzelnen Operationsgruppen werden zwar auch bei weitestmöglicher Unterteilung noch nicht gleich, jedoch sich wesentlich ähnlicher.

Gleiche Voraussetzungen beständen dann, wenn über einen bestimmten Zeitabschnitt, innerhalb gleicher örtlicher Verhältnisse, wahllos, ohne dabei thrombosegefährdende Faktoren zu beachten, zwei größere Gruppen von Patienten prophylaktisch behandelt bzw. ohne Prophylaxe belassen würden. Da dies aus ethischen Gründen unmöglich ist, muß man es eben hinnehmen, daß manche Abweichung nicht groß genug ist und damit nicht statistisch gesichert werden kann, wie dies unter exakten Versuchsbedingungen sicherlich möglich wäre.

Einen Beweis für die Richtigkeit des Gedankenganges über die Auslese thrombosegefährdeter Patienten und damit einer höheren Leistung der gehandhabten Prophylaxe, als es sich in der aufgestellten Statistik zeigen kann, bringt die signifikante Abweichung des Altersmittelwertes der Fälle mit Prophylaxe von dem der Fälle ohne Prophylaxe (S. 25). Da die Emboliefrequenz um das 60. Lebensjahr das Maximum erreicht (S. 26 und Abb. 6), ist aus den Altersmittelwerten von 41,2 und 57,3 Jahren die Thrombosegefährdung der prophylaktisch behandelten Gruppe mit dem Altersmittelwert 57,3 Jahre geradezu ablesbar.

Die Häufung der aufgetretenen Emboliefälle um das 60. Lebensjahr mit dem Mittelwert 60,4 entspricht etwa den Erwartungen.

Bemerkenswert ist bei der Beziehung der Emboliefrequenz zur Operationsfrequenz (S. 27 - 28) der Grad der Zunahme der Emboliegefährdung mit steigendem Alter. Es zeigt sich vor allem zwischen den Gruppen 41 - 50 Jahre und 51 - 60 Jahre eine signifikante Abweichung, also eine Steigerung der Emboliegefährdung ab dem 6. Jahrzehnt, die dem 5 - 10 fachen des 5. Jahrzehnts entspricht. Die Abweichung des 7. und 8. Lebensjahrzehnts drücken nicht etwa eine etwas geringere Gefährdung aus, sondern sind wohl als gleich Null zu betrachten, d.h. die Gefährdung dürfte etwa gleichbleibend anhalten. Ob hin-

gegen im 9. Jahrzehnt eine weitere Steigerung hinzutritt, kann an Hand des vorliegenden Zahlenmaterials für diese Altersgruppe nicht entschieden werden.

Die gefundene Emboliehäufigkeit bei den einzelnen Altersgruppen deckt sich etwa mit den Beobachtungen von Braß und Sandritter (23) sowie Zeitlhofer und Reiffenstahl (44). Beide fanden bei Personen über 50 Jahre etwas weniger Embolien, als es den eigenen Zählungen entspricht. Geißendörfer (45) fand noch weniger. Von Geißendörfer wird für die Zunahme der Emboliefrequenz insgesamt in den höheren Altersgruppen die zunehmende Überalterung der Bevölkerung verantwortlich gemacht. Braß und Sandritter behaupten, eine Altersverschiebung innerhalb der Bevölkerung im Sinne einer Vergreisung widerlegen zu können. Nun seien aber in zeitlicher Reihenfolge entsprechend dem Erscheinen der einzelnen Arbeiten jeweils der prozentuale Anteil an Embolien bei dem Personenkreis über 50 Jahre zusammengestellt:

Geißendörfer	(1935)	67%
Braß und Sandritter	(1950)	72%
Zeitlhofer und Reiffenstahl	(1952)	84%
eigene Untersuchungen	(1955)	91%

Daß eine Überalterung der Bevölkerung durch Hebung sozialer Verhältnisse für die höheren Altersklassen einerseits und durch kriegsbedingte Dezimierung jüngerer Jahrgänge andererseits besteht, ist eine bekannte Tatsache. Der seit etwa 1945 zurückgehende Geburtenüberschuß kann auf eine Zusammenstellung dieser Art keinen Einfluß haben sondern wird sich erst ab 1960 bemerkbar machen. Die zunehmende Vergreisung geht nicht proportional dem Ansteigen des prozentualen Embolienanteils bei der höheren Altersklassen, sondern hinat nach. Daraus folgt, daß ein absolutes Ansteigen der Emboliefrequenz besteht, ein Ansteigen sui generis.

Es liegen eine Reihe von Arbeiten vor, in denen dies auch ausgesprochen wird (M o h r (11), B r a ß und S a n d r i t t e r (23), F a h r (40), O b e r n - d o r f e r (41), R o h d e n (42), S c h l e u s - s i n g (43), Z e i t l h o f e r und R e i f f e n - s t a h l (44). Die Argumentation ist bei den neueren Arbeiten durchwegs die gleiche. Thromben großer Venen und blande Fernthrombosen seien bei Gutgenährten und Kachektikern in annähernd gleicher Anzahl vorhanden; wesentlich größer aber sei bei Gutgenährten die Mobilisations-tendenz größerer Thromben. Die Autoren fanden in Zeiten von Mangelernährung (beide Weltkriege) ein erhebliches Absinken der Emboliefrequenz.

So fand M o h r (11) für	1937	4,41%
	1939	4,19%
	1940	2,90%
	1944	1,43%
	1947	1,16%
	1948	2,23%
	1949	6,89%

Absolut vergleichbar sind die Zahlen nach M o h r und die eigenen Zahlen nicht, da die ersteren sich auf Sektionsmaterial des Erlanger Pathologischen Institutes, die eigenen aber auf postoperatives Material beziehen; jedoch gibt die Art und Weise der Änderungen der Zahlen-größen einen guten Überblick. Die eigenen Beobachtungen erstrecken sich zwar nur auf die beiden Jahre 1952 und 1953, zeigen aber auch für 1953 ansteigende Tendenz. Ein erheblicher Teil des Ansteigens dürfte seine Ursache in einer ungleich größeren Zahl von Bluttransfusionen im Gegensatz zu früheren Jahren haben; ferner ist die anteilmäßige Zunahme großer Operationen sicherlich nicht von geringer Bedeutung. Zu denken ist hierbei an die Zunahme der Cardiaresektionen und vor allem an die Rectum-Operationen. Letztere nehmen an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen einen ungleich größeren Raum ein als an anderen Kliniken.

Der Anstieg der Emboliehäufigkeit ohne Berücksichtigung der Prophylaxe (S. 30) beträgt von 1952 zu 1953 bei den großen Laparotomien.

$$2,81 : 3,17 = 1 : 1,13$$

und für alle Operationsgruppen zusammen

$$0,91 : 1,18 = 1 : 1,29$$

B r a ß und S a n d r i t t e r (23) fanden für 1.1.1905 - 30.6.1948 zu 1.7.1948 - 30.6.1950 bei Sektionsmaterial

$$2,84 : 3,89 = 1 : 1,36 \quad (\text{S. 17})$$

Obwohl im Jahre 1953 die Indikation zur Prophylaxe erheblich weiter gestellt wurde (1952 14,9%; 1953 25,3%; S. 19), traten etwa doppelt so viele Embolien auf wie im Vorjahr. Beim Vergleich der Jahre 1952 und 1953 findet sich für die Zahl der prophylaktisch behandelten Fälle ein Anstieg um 77,4%. Bei den Embolieprozentzahlen trat nicht, wie der völlig unvoreingenommene Beobachter als Folge der so sehr vermehrt angewandten Prophylaxe annehmen würde, ein Rückgang ein, auch nicht ein Gleichbleiben auf den Vorjahrswerten, sondern vielmehr ein Anstieg um 180,0% (Abb. 3). Zwar sind die Embolieprozentzahlen bei den nicht prophylaktisch behandelten Fällen auch angestiegen, jedoch bei weitem nicht in eben dem gleichen Maße. Man kann also sagen, daß das Verhältnis aus Emboliefrequenz ohne und mit prophylaktischer Behandlung, da sich beide Werte anscheinend einander nähern, eine Tendenz nach 1 einnimmt. Dieses Verhältnis könnte man den "Wirksamkeitsquotienten" der prophylaktischen Behandlung nennen.

Tatsächlich ergeben sich für Gruppe A₁ für

$$1952 \quad Q = 3,74 : 0,81 = 4,61 \quad \text{und für}$$

$$1953 \quad Q = 4,43 : 2,27 = 1,95 \quad (\text{S. 23}).$$

Es sieht aus, als ob nicht nur die Embolieprozentzahlen sich absolut erhöhen würden, sondern auch, was durch eine

Tendenz des Quotienten gegen 1 deutlich wird, eine Prophylaxe unter den vielleicht doch merklich veränderten Bedingungen im Jahre 1953 im Sinne einer Förderung der thrombosebegünstigenden Faktoren eine unwirksamere werden müßte. Warum sollte die Kurve des Wirksamkeitsquotienten (Abb. 5) unter entsprechend ungünstigen Bedingungen nicht geradezu als eine Art Asymptote nahe 1 auslaufen?

Die rückläufige Tendenz des Wirksamkeitsquotienten gegen 1 könnte, wenngleich dies auch nicht statistisch gesichert werden kann, durch eine üppigere Ernährung unter anderem zu erklären versucht werden. Es würde sich hier um eine Verschiebung von der mehr vegetabilen Kostform nach der mehr animalen, säurebildenden handeln (M o h r, 11). Tatsächlich betrug der Fleischkonsum in der Bundesrepublik

1952 1,4364 Mill. Tonnen,

1953 1,6272 Mill. Tonnen, was einer Konsumsteigerung
um 0,1908 Mill. Tonnen = 13,3% im Verhältnis zum

Vorjahr entspricht.

Es besteht in diesem Zusammenhang ferner die Frage, in wie weit durch eine weitere Beruhigung des Lebens im allgemeinen die Menschen weniger aktiv geworden sind. Die Normalisierung, die seit 1948 stetig fortschreitend sich auf allen Gebieten, besonders auf wirtschaftlichem, bemerkbar macht, gestattet mehr körperliche Ruhe und bringt letzten Endes eine sicherlich bemerkbare Bewegungsarmut mit sich. Neben der allgemein fortschreitenden Motorisierung, die noch vor Jahren den "kleinen Mann" nur weniger betraf, greift heute das geradezu als massenhaft zu bezeichnende Auftreten der Motorfahräder sehr wohl in sein Leben ein. Zu Beginn des Jahres 1953, als diese Fahrzeuggattung sich den Verbraucherkreis zu erobern begann, waren es zunächst noch vorwiegend Personen mittleren und fortgeschritteneren Alters, die sich dieser Neuerung bedienten. Es wäre durchaus denkbar, daß die in diesem Sinne

veränderten Verhältnisse auch einen kleinen Beitrag leisten und noch leisten werden zu einem weiteren Unwirksamwerden thromboseprophylaktisch gegebener Antithrombotica. Man läuft viel weniger als früher; denn es sind nicht nur Bewegungsarmut und Stase einander konkordant, sondern es ist auch Bewegung als ein naturgegebenes Thromboseprophylaktikum zu bezeichnen, was sich aus den Versuchen *Borgströms* und anderer ergibt. In diesem Zusammenhang ist die Frage von praktischer Bedeutung, ob der Patient vorher noch gearbeitet hat oder außer Bett war.

Die Tendenz des Wirksamkeitsquotienten gegen 1, in der sich ein Unwirksamerwerden der Thromboseprophylaxe ausdrückt, stellt geradezu eine Indikation für die Thromboseprophylaxe dar; denn es wurde ja gezeigt, daß die Frequenz steigt. Und nur eine großzügig geübte Prophylaxe vermag wenigstens teilweise mit dieser Entwicklung, die sich angebahnt zu haben scheint, Schritt zu halten. Da aber Bäume bekanntlich nicht in den Himmel wachsen, wird auch diese Tendenz sich müde laufen. Aufgabe der Prophylaxe wird es dabei sein, das Gleichgewicht, das sich einstellen wird, an eine günstige Stelle zu rücken. Da es sich bei den thrombosebegünstigenden Faktoren, die hier im Vordergrund stehen, um Störungen der Hämodynamik zu handeln scheint, und weniger um die Gerinnungsneigung fördernde Faktoren, müßte eine Thromboseprophylaxe in erster Linie auf die Besserung der hämodynamischen Verhältnisse hinzielen.

Der Mittelwert für das postoperative Auftreten der beobachteten Embolien liegt bei 7,2 Tagen (S. 29). Dieser Wert entspricht den üblichen Beobachtungswerten. Er entspricht auch annähernd den Beobachtungen von *Smith*, *Allen* und *Craig* (33) (S. 13), die eine Strömungsverlangsamung postoperativ vom 2. Tage an fanden und die bis zum 10. Tage auf 50% der präoperativen Werte

absank. Diese Strömungsverlangsamung muß, in Einklang mit den eigenen Beobachtungen, durchaus hinreichend sein, einen thrombosefördernden Faktor darzustellen.

Bemerkenswert ist das Auftreten ausgesprochener Frühfälle. Sie prophylaktisch anzugehen, ist nur und ausschließlich auf dem Wege einer Verbesserung der Hämodynamik möglich, nicht aber durch Antikoagulantien. Hier dürfte eines der Hauptindikationsgebiete der parenteralen Venostasin-Applikation liegen.

Die Geschlechtsverteilung der Emboliefälle mit 1 : 1,55 (S. 28) entspricht nicht ohne weiteres den Werten, die B r a ß und S a n d r i t t e r (23) für 1905 - 1947 mit 1 : 1,76 und für 1948 - 1950 mit 1 : 1,82, sowie Z e i t l h o f e r und R e i f f e n s t a h l (44) mit 1 : 2,9 fanden. Einesteils handelt es sich bei dem eigenen Wert um eine nicht statistisch gesicherte Zahl, andererseits bringen die Autoren ihre Werte auf Grund von Sektionsmaterial, das mit postoperativem Material eigentlich nicht zu vergleichen ist, zumal in einer chirurgischen Klinik das mehr thrombosegefährdete weibliche Geschlecht wegen eines bestimmten Anteils gynäkologischer Operationen weniger stark vertreten ist.

Der prozentualen Aufteilung in drei Gruppen der in beiden Jahren durchgeführten Prophylaxe entspricht auffallend der prozentuale Anteil von Embolien an den betreffenden Prophylaxegruppen (S. 24). Rückschlüsse auf eine annähernd gleiche Wirksamkeit der einzelnen Antithrombotica im Sinne der hier vorgenommenen Aufteilung ziehen zu wollen, ist wegen der außerordentlichen Kleinheit der zu Grunde liegenden Zahlen von nur 8 Embolien keineswegs angezeigt.

Die Gruppe mit dem größten Embolieanteil ist statistisch gesichert die der großen Laparotomien. Andererseits weist die Gruppe der Hüftgelenk- und Schenkelhalsoperationen

Emboliezahlen auf, die prozentual noch höher lägen als die der großen Laparotomien, wenn die Zahl der Fälle größer wäre und ein Prozentsatz errechnet werden könnte. Dies zeigt sich bei keiner anderen kleinen Operationsgruppe auch nur andeutungsweise, so daß trotz fehlender Sicherheit auf eine besondere Gefährdung dieser Gruppe geschlossen werden könnte. Es wären eingehendere Untersuchungen in dieser Richtung mit größerem Zahlenmaterial angezeigt.

Der Versuch, eine Korrelation zwischen aufgetretenen Emboliefällen und bestimmten Wetterwirksamkeiten, vor allem Frontendurchgängen, zu finden, erweist sich als kaum durchführbar. Es zeigt sich bei der Betrachtung der Wetterlagen bei den aufgeführten 8 Fällen zwar durchwegs eine mehr oder weniger starke Unruhe im Wetterablauf, doch sind 1. solche Erscheinungen durchaus keine Seltenheiten, 2. finden sich bei Sterbefällen mit anderen Todesursachen ganz ähnliche Wetterlagen, und 3. dürfte jedem Patienten eine individuelle Konstante gegenüber den herrschenden Wetterlagen anhaften. Unter dieser individuellen Konstanten wäre a) eine ganz individuelle Größe der "Wetterfähigkeit", b) die Ansprechbarkeit auf *v e r g a n g e - n e* oder *z u k ü n f t i g e* thrombogenetisch aktive Witterungsfaktoren (und damit eine scheinbare Unabhängigkeit von diesen Faktoren überhaupt durch Auftreten einer positiven oder negativen Zeitdifferenz) und c) eine individuelle Ansprechbarkeit aa) von Antithrombotica auf das Erfolgsorgan und bb) exogener thrombogenetisch wirksamer Faktoren jeweils in Verbindung mit bestimmten Wetterwirksamkeiten zu verstehen. Auch cc) würde das Entstehen einer weiteren individuellen Latenzzeit, die den durchaus möglichen kausalen Zusammenhang zwischen witterungsbedingten thrombogenetisch wirksamen Faktoren und der Manifestation einer Thrombose und Embolie gründlich unwahrscheinlich zu machen scheint, ermöglichen.

Das Auftreten von Duplizitäten und Multiplizitäten soll keinesfalls als Zufälligkeit abgetan werden, zumal an den in Frage kommenden Tagen stets Unruhe im Wetterablauf war, die durchwegs in Frontendurchzügen bestand. Hierüber aber eingehendere Untersuchungen anstellen zu wollen, würde den Rahmen der Arbeit wesentlich übersteigen.

Diskussion der Fälle

Fall I

Patient steht am 6. Tage auf; mit der Prophylaxe durch Venostasin in ungenügender Dosierung und ungeeigneter Applikationsform wird am 7. Tag begonnen. Gaben von Veritol können zur Mobilisation von Thromben führen. Am 14. Tag Embolie. Wetterlage zeigt Einfluß eines Frontensystems.

Fall II

Am Tage der ersten Operation wird mit der Prophylaxe durch Venostasin in ungenügender Dosierung und ungeeigneter Applikationsform begonnen. Insgesamt 3 x 420 ccm Blut. Am 7. postoperativen Tag der zweiten Operation Embolie. Von seiten der Wetterlage keine Besonderheiten. Ein thrombosebegünstigendes Moment könnte vielleicht in den mehrfachen Bluttransfusionen zu suchen sein.

Fall III

Am Operationstag Beginn der Thromboseprophylaxe durch Venostasin in unbekannter Dosierung und Applikationsform. Vor der Operation einmal Adaequan, während der Operation eine Blutkonserve. Beide Infusionen entsprechen durchaus den üblichen Gepflogenheiten. Embolie am 13. Tag. Der pathologische Herzbefund kann thrombogenetisch wirksam sein (Vorhofwandaneurysma, mächtige Dilatation beider Vorhöfe, Endocarditis). So findet sich auch tatsächlich

neben einer Beckenvenenthrombose und einer Thrombose der Vena portae eine geringe Thrombose der Vorhofwand links. Dadurch und wegen des kirschkerngroßen Vorhofwanddefektes hätte es auch zu einer arteriellen Embolie kommen können.

Die Anbahnung einer solch generalisierten Thrombose hätte sicherlich bei einer Bestimmung des Prothrombinspiegels Auffälligkeiten gezeigt. Die Wetterlage zeigt raschen Wechsel einer Warmfront mit einer Kaltfront. Es bahnt sich zunehmende Labilität an.

Fall IV

Patient dürfte durch längere Liegezeit bereits hämodynamisch vorgeschädigt sein. Deutliche Dilatation des rechten Vorhofs; dieser könnte als Thrombenbildungsstätte in Frage kommen. Vor der Operation 2 x Onkotin und 3 x Adaequan, während der Operation 420 ccm Blut. Die häufigen Infusionen könnten als thrombosebegünstigende Faktoren in Frage kommen. Mit der Prophylaxe durch Venostasin 1 ccm täglich wird am 1. Tage post operationem begonnen. Diese Dosierung wird heute als unzureichend angesehen. Am 9. Tag subakute massive Lungenembolie beiderseits.

Fall V

Thrombophlebitis links kurz nach der Klinikaufnahme; 3 x 2 Tabl. Thrombocid täglich 8 Tage lang. Nach weiteren 5 Tagen Operation. Keine weitere Prophylaxe, kein Zinkleimverband. Die reichlichen Infusionen könnten thrombogenetisch mitgewirkt haben. Am 4. postoperativen Tag akute massive Lungenembolie bei Schenkelvenenthrombose links. Die Wetterlage zeigt eine Kaltfrontpassage, die mit der Sterbezeit auf die Stunde übereinstimmt.

Fall VI

Am Operationstag Beginn mit der Prophylaxe durch Venostasin in unbekannter Dosierung und Applikationsform. Komplikationsloser postoperativer Verlauf. Auch von seiten

etwaiger thrombosefördernder Faktoren keine Besonderheiten. Am 7. Tag Embolie. Die Wetterlage zeigt Unruhe durch eine Bodeninversion.

Fall VII

Am 1. Tag post operationem Beginn der Thromboseprophylaxe mit Venostasin in unbekannter Applikationsform und Dosierung. Am 4. Tag Thrombocid 3 x 1 Tabl. Am 7. Tag Embolie. Die Wetterlage zeigt sehr aktive Gewittertätigkeit und größere Unruhe im Luftdruckverlauf.

Fall VIII

Am 12. Tag post operationem ist eine Lungenembolie aufgetreten. Es wird sofort Thrombocid über zwei Tage gegeben; Besserung. Nach weiteren 7 Tagen Wiederholung des Anfalls, der sich auf Gaben von Thrombocid auch wieder rasch bessert. Am nächsten Tag Schmerzen im Oberschenkel; 12 Tage lang 2 x 2 cem Thrombocid täglich. Am 80. Tag aus völligem Wohlbefinden heraus akute massive Lungenembolie bei Schenkelvenenthrombose.

Seitens der Wetterlage ist eine Störungsfront, die nachfolgend den Nürnberger Raum überquert und raschen starken Wechsel der Luftfeuchtigkeit zeigt, erwähnenswert.

Eine eigentliche Thromboseprophylaxe wurde nicht eingeleitet, obwohl die Patientin hintereinander mehrere Schübe von Embolien zu überstehen hatte. Vielmehr beschränkte man sich auf therapeutische Gaben von Thrombocid. Es wäre daneben eine Thromboseprophylaxe, die auf eine Verbesserung der hämodynamischen Verhältnisse hinzielt, indiziert gewesen wegen der Art der Operation, sowie der daraus resultierenden langen Liegezeit und der offensichtlichen Thrombosebereitschaft. Es hätte spätestens bei Beginn zunehmender Muskelaktivität (einige Tage vor tödlicher Embolie Beginn der Gehversuche!) mit einer Prophylaxe, welche die Strömungsverhältnisse günstig zu beeinflussen vermag, begonnen werden sollen.

Interessant ist die Betrachtung des Zeitpunktes der postoperativen Auftretens der Embolien bei prophylaktischer Behandlung. Der Mittelwert liegt bei 9 Tagen, während er für alle Emboliefälle 7,2 Tage beträgt. Es wäre möglich, daß die Prophylaxe bei den zitierten 8 Fällen eine gewisse Verzögerung der Thrombogenese bewirkte. Jedoch ist die Abweichung von noch nicht ganz 2 Tagen zu gering oder das Zahlenmaterial viel zu klein, als daß hier rechnerisch der Unterschied gesichert werden könnte.

Es läßt sich abschließend sagen, daß sich bei allen Fällen Unzureichlichkeiten in der Verabreichung von Antithrombotica gezeigt haben. Teils handelt es sich um ungeeignete Applikationsform (Tropfen bei Venostasin) bzw. bei Anwendung dieser Applikationsform um viel zu niedrige Dosierung. Auch bei parenteraler Anwendung wurde durchwegs nicht hoch genug dosiert.

Es wurde in allen Fällen mit der prophylaktischen Behandlung begonnen, als das Operationstrauma mit voller Wucht den Patienten fast unbeweglich auf das Lager gelagert hatte. Dabei handelt es sich zum Teil um Patienten, die vorher schon durch eine mehr oder weniger lange Liegezeit in eine Insuffizienz der Hämodynamik hineingeglitten waren. Man sollte es gar nicht erst zu einem Darniederliegen der Strömungsverhältnisse kommen lassen. Entsprechend den Versuchen von Schaele und Mats (15), die in einer Höhe von 3×2 ccm täglich dosierten, könnte eine Thromboseprophylaxe an Stelle eines Abfangens einer beginnend sich verschlechternden Hämodynamik, wie es fast ausschließlich der Fall war, in einer präoperativen Verbesserung der Hämodynamik durch Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit durch parenterale Gaben von Venostasin in genügend hoher Dosierung bestehen.

Wie sich aus den Versuchen von S c h e e l e und M a -
t i s (15) nebenbei ergibt, scheint eine Anlaufzeit von
einigen ganz wenigen Tagen nötig zu sein, bis objektiv
eine Änderung in der Dynamik feststellbar wird. Diese
müßte bei der zu übenden Frühprophylaxe Berücksichtigung
finden.

Nur als Thrombose f r ü h prophylacticum kann ausschließ-
lich Venostasin gegeben werden, während zur weiteren
Thromboseprophylaxe ab dem 3. postoperativen Tag zur
Verminderung der durch den operativen Eingriff erhöhten
Gerinnbarkeit daneben unbedingt die Verabreichung von
Antikoagulantien indiziert ist. Der Faktor der erhöhten
Gerinnbarkeit ist für die Thrombogenese von solch großer
Bedeutung, daß trotz Besserung der Hämodynamik durch
Venostasin keinesfalls auf Gaben von Antikoagulantien
verzichtet werden kann.

E. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Anwendung und wirksamkeit der Antithrombotica und insbesondere des Venostasin in den Jahren 1952 und 1953 bei allen operativ behandelten Fällen an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen statistisch erfaßt.

Zur Auswertung kamen 3195 Fälle, von denen 637 Fälle thromboseprophylaktisch behandelt wurden. Es wurden 10 Operationsgruppen nach Körperregionen unterschieden. Von den aufgetretenen Emboliefällen wurden nur die durch Sektion gesicherten tödlichen Embolien statistisch bewertet. Es wurden innerhalb der einzelnen Operationsgruppen sowohl bei den prophylaktisch als auch bei den nicht prophylaktisch behandelten Fällen der prozentuale Anteil an Embolien errechnet und der mittlere Fehler bestimmt.

Ergebnisse:

1. Es traten in beiden Beobachtungsjahren 33 durch Sektion gesicherte tödliche Embolien auf, davon 8 bei Fällen mit prophylaktischer Behandlung.
2. Für die Gruppe der großen Laparotomien ließ sich die Prozentsatzabweichung der aufgetretenen Emboliefälle zwischen prophylaktisch und nicht prophylaktisch behandelten Fällen für 1952 und beide Beobachtungsjahre zusammen statistisch sichern, während die Abweichung für 1953 allein nicht gesichert werden konnte.
3. Es konnte auf Grund des Vergleiches der Zahlenverhältnisse zwischen den Prozentzahlen der prophylaktisch und nicht prophylaktisch behandelten Fälle jeweils innerhalb beider Jahre eindeutig ermittelt werden, daß die geübte Prophylaxe im Jahre 1953 wesentlich

unwirksamer war.

4. Es zeigte sich eine Häufung der Emboliefrequenz um das 60. Lebensjahr mit dem Mittelwert 60,4 Jahre, sowie eine statistisch gesicherte Steigerung der Emboliegefährdung ab dem 50. Jahr um das 5 - 10 fache.
5. Das postoperative Auftreten fällt im wesentlichen zwischen den 2. - 16. Tag mit einer Häufung um den 6. - 9. Tag und dem Mittelwert 7,2.
6. Der Anteil beider Geschlechter wurde als 1 (♂) : 1,55 (♀) ermittelt.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Emboliefrequenz durch die geübte Prophylaxe nur zu einem Teil entscheidend beeinflußt werden konnte. Es ist hieraus die Forderung nach einer großzügig und durchgreifend durchgeführten Thrombose f r ü h prophylaxe abzuleiten, die beginnen soll, bevor Schädigungen der Hämodynamik durch Liegezeit und Operationstrauma eine Normalisierung der Strömungsverhältnisse erschweren. Für die Thrombose f r ü h - prophylaxe geeignet ist Venostasin in parenteraler Applikationsform und genügend hoher Dosierung, während Antikoagulantien als F r ü h prophylaktikum wegen Gefahr postoperativer Blutungen nicht zur Anwendung kommen können. Zu berücksichtigen ist bei der Thrombose - f r ü h prophylaxe mit Venostasin eine Anlaufzeit von 1 - 3 Tagen, bis objektiv feststellbar eine Änderung der Hämodynamik eintritt.

Da dem Venostasin eine antikoagulantische Eigenschaft so gut wie völlig fehlt, ist ab dem 3. - 4. postoperativen Tag neben der weiteren Verabreichung von Venostasin die Prophylaxe durch Antikoagulantien unbedingt indiziert.

F. Literaturübersicht

1. Schlevogt E. Heilkunde im Wandel der Zeiten.
Curt E. Schwab, Stuttgart (1949).
2. Quick A.G. Amer. J. Med. Sci. 184, 630 (1933).
3. Rehn und v. Kaulla Zur klin. Lösung des Thromboembolie-
problems.
Enke-Verlag Stuttgart (1947).
4. Kuchmeister H. Ärztl. Forschung 4, I/369 (1950).
5. Ivy A.C. und Roth J.A. Gastroenterology 1, 655 (1943).
6. Koller, Armentano und Geher zit. nach Roller, Sitz. Wien. Med.
Ges., 18, II, 44.
7. Wöhlisch Ergebnisse der Physiologie 43,
174 - 370 (1947).
8. Apitz R. Ergebnisse der Inn. Med. 61/62.
Marx und Bayerle Ärztl. Forschung 4, I/72 (1950).
Hayem zit. nach Mohr (11).
9. Mohr W. Thromboembolie und Unterernährung.
Inaug. Diss. Erlangen (1950).
Kossmann L. Dtsch. med. Journal 1/2, 34 - 35 (1954).
10. Metzger M. und Spier H.W. Dtsch. med. Wschr. 31/32, 1068 - 1071
(1953).
11. Krohm J. Dtsch. med. Journal 1/2, 29 - 31 (1954).
12. Scheels J. und Matis P. Die Medizinische 20 (1952).
13. Solth Ärztl. Wschr. 8, 248 (1953).
14. Aschoff Wien. klin. Wschr. 48, 1277 (1938).
15. Aschoff zit. nach Mohr (11).
16. Wirght H.P. zit nach Jürgens. Verh. Dtsch. Ges. Inn.
Med. 58, 492 - 507 (1952).
17. Berg Wetter und Krankheit.
H. Bouvier & Co. Bonn (1948).
18. Raettig und Nehls zit.nach Berg (20).
19. Dew H. Am. Roy. Coll. Surg. 13, 1 - 16 (1953).

23. Braß K. und Sandritter W. Ärztl. Forschung 4, I/662 - 666 (1950)
24. Naegeli und Matis Die Medizinische 29/30, 983 - 989 (1954).
25. Manthey U. Zeitschr. für Haut- und Geschl. - krankh. XVI/2, 52 ff.
26. Artault de Vevey St. zit. nach Manthey (22).
27. Matis P., Scheele J. und Dortenmann S. Die Medizinische 21, 716 - 718 (1953).
28. Ratschow M. Therapie der Gegenwart 4, 129 (1951).
29. Küchmeister H. Ärztl. Forschung 3, VII/102 - 108 (1953).
30. Giggelberger H. und Kleibel F. Dtsch. med. Wschr. 15, 462 - 463 (1952)
31. Perlick E. und Bödecker H. Münchn. med. Wschr. 29, 1465 (1951).
32. Hockerts T. und Zabka R. Ärztl. Forschung 6, II/133 (1952).
33. Smith L.A. Allen E.V. und Craig W. McK. zit. nach Scheele und Matis (15).
34. Wright H.P. Osborn S.B. und Edmonds D.G. Lancet 260, 22 (1951).
35. Friman-Dahl J. zit. nach Scheele und Matis (15).
36. Borgström S. Acta chir. scand. (Stockholm) 104, 425 - 434 (1953).
37. Quick A.G. zit. nach Krohm (14).
38. Koch zit. nach Mohr (11).
39. Kleinschmidt O. Chirurgische Operationslehre, Berlin Julius Springer (1927).
40. Fahr Klin. Wschr. 2179 (1929).
41. Oberndorfer M. Münchn. med. Wschr. 683 (1928).
42. Rohden Zur Kreislaufforschung 25, 171 (1933).
43. Schleußing Klin. Wschr. 2125 (1929).
44. Zeitlhofer und Reiffenstahl Wien. klin. Wschr. 446 - 451 (1952).
45. Geißendörfer Thrombose und Embolie, Leipzig, J.A. Barth (1935).

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Denecke für die Überlassung des Themas sowie die für die Abfassung der Arbeit so wertvollen Hinweise und Anregungen danken.

Herrn Prof. Müller danke ich für die Genehmigung zur Verarbeitung der Sektionsbericht-Auszüge.

Herzlicher Dank gebührt Herrn Oberregierungsrat Dr. Schreiber, dem Leiter des Nürnberger Wetteramtes, der in mühevoller Arbeit die Rekonstruktion der Wetterlagen bei den einzelnen Sterbedaten vornahm, sowie mir in Fragen der Metereologie im Zusammenhang mit dieser Arbeit mancherlei Hinweise gab.

Lebenslauf

Ich wurde am 19. März 1928 in Nürnberg als Sohn der Eheleute Ludwig und Elly Nolte geboren.

Von 1934 bis 1938 besuchte ich die Volksschule und von 1938 bis 1947 mit einjähriger Unterbrechung 1945 die Dürer-Oberrealschule in Nürnberg.

Das erste Semester belegte ich im Winter 1948/49 an der Phil.-theol. Hochschule Regensburg. Vom 2. Semester an studierte ich an der Universität Erlangen, an der ich zu Ende des 2. Semesters das Vorphysikum, zu Ende des 5. Semesters das Physikum und nach weiteren 5 Semestern im Februar 1954 das Staatsexamen ablegte.

Während des Pflichtassistentenjahres arbeitete ich an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen. Danach war ich als Vertreter in einer größeren Stadt- und Landpraxis zur Ableistung des Landvierteljahres.

Inhaltsübersicht

A. Einleitung	Seite 3
B. Aus der Literatur	4
C. Eigene Untersuchungen	19
D. Diskussion der Ergebnisse	44
E. Zusammenfassung	58
F. Literaturübersicht	60

